

1

明細書

チアゾールイミン類およびオキサゾールイミン類

技術分野

本発明は新規なチアゾールイミン類もしくはオキサゾールイミン類、もしくはその
5 プロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩に関する。

キマーゼ (Chymase) は、肥満細胞分泌顆粒中に見出された生体内酵素の一つであり、
キモトリプシン様セリンプロテアーゼのサブファミリーの一つである。キマーゼ
は、細胞外に放出されると速やかに周囲の細胞外マトリクスに結合し、タイプ I V
コラーゲンやフィブロネクチンの細胞外基質を切断し、ヒスタミン等とともに血管
10 透過性を亢進し、ヒスタミン作用を増強し、血清アルブミンからヒスタミン遊離ペ
プチドを生成し、また、IgGを限定分解し、白血球遊走因子を形成し、炎症性サイト
カインの一つであるインターロイキン-1 β の前駆体を活性化する等の生体内作用
を有する。

肥満細胞自体の活性化を引き起こす作用も報告されている一方、キマーゼはまた
15 、アンジオテンシン I からアンジオテンシン I I への変換に関与することが明らか
にされている。アンジオテンシン I I の産生にはアンジオテンシン変換酵素（以下
、ACEと略記する）が作用していると考えられていたが、最近になって、ヒト心臓に
おけるアンジオテンシン I I の産生においてACEが作用しているのはわずか10～
15%程度にすぎず、80%以上はヒト型キマーゼの作用であることが明らかとな
20 ってきた。

その他、エンドセリン生成過程、サブスタンスP、バソアクティブ・インテスティ
ナル・ポリペプチド (VIP) 、アポ蛋白B等の多くの生理活性物質を基質としている
ことも判明し、更に、コラゲナーゼ等の他の生体内プロテアーゼの活性化にも関与
していることが明らかにされている。更には、キマーゼは、ApoA- I をも基質とする
25 ことから、コレステロールの逆転相系を阻害する作用を有することも明らかとなっ
ている。キマーゼの分布をみると、心臓の血管の外側に肥満細胞が存在すること、
キマーゼ活性が肥満細胞や間質内に細胞外基質と結合して存在することが確認され
ている。また、心臓の他に、皮膚、肺、肝臓、腎皮質にも多くの分布が認められる
。そしてこのような多彩な生理活性を有しているキマーゼは、種々の病態に関与し
30 ていることが知られており、例えば、心筋梗塞、心不全、PTCA (Percutaneous

2

Transluminal Coronary Angioplasty) 後再狭窄、高血圧、アレルギー性疾患、臓器の線維化などに関与していることが知られている。

従って、キマーゼに対する活性阻害剤は、心血管障害治療剤、動脈硬化治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤等に有用であると考えられる。より具体的には、キマーゼ阻害作用を有する化合物は、本作用に基づき、病態が改善され则认为られる疾患、例えば、アンジオテンシンⅡ、エンドセリンなどが介在する高血圧症、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性腎症、腎炎、動脈硬化症、高アルドステロン症、強皮症、糸球体硬化症、腎不全、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症および老人性痴呆を含めた知覚機能障害、不安および緊張症状、不快精神状態、緑内障、高眼圧症、PTCA後再狭窄または喘息、鼻炎、COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの治療薬として有用である。

15 背景技術

キマーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、ベンズイミダゾール誘導体 (国際公開第00/03997号パンフレット参照)、ピリミドン誘導体 (国際公開第99/41277号パンフレット参照)、キナゾリノン誘導体 (国際公開第00/10982号パンフレット参照) が挙げられるが、これらの化合物と本発明の化合物とは構造上異なったものである。

また、チアゾールイミン類およびオキサゾールイミン類としては、例えば国際公開第02/02542号パンフレットおよび国際公開第92/15564号パンフレットに記載された化合物が知られているが、本発明化合物は式(1)に示されるようにイミノ基の窒素原子上に特定の部分構造をもつ置換基が存在する点で構造上相違している。

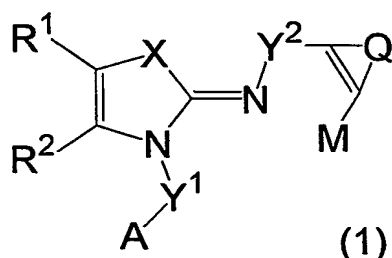
発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、キマーゼ阻害活性を有し、上記疾患の治療剤として有用な化合物を提供することにある。

3

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、一般式（１）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある）が優れたキマーゼ阻害作用を有することを見出した。すなわち、本発明は、次のものに関する。

5 〔１〕 式（１）：



〔式中、Xは硫黄原子または酸素原子を表す。〕

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して式： $-Y^3-Z$ で表される基を表すか、一緒になって置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる）を表す。

Y^3 は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる）を表す。

Y^1 および Y^2 はそれぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる。但し、式（１）の窒素原子に直接結合する末端は式： $-N(R^{11})-$ で表される基ではない）を表す。

但し、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 中にシクロアルカン環が存在する場合には当該シクロアルカン環内の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異な

4

って置き換えられていてもよく、

また Y^1 、 Y^2 、および Y^3 中にアルキレン基が存在する場合、および R^1 および R^2 が一緒になってアルキレン基を表す場合の当該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。

- 5 Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表すか、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^{2\ 1}$ 、 $-N(R^{2\ 2})R^{2\ 3}$ 、 $-C(=O)OR^{2\ 1}$ 、 $-S(O)_nR^{2\ 4}$ 、 $-C(=O)R^{2\ 5}$ 、 $-C(=O)N(R^{2\ 2})R^{2\ 3}$ 、 $-N(R^{2\ 6})C(=O)R^{2\ 5}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2\ 2})R^{2\ 3}$ 、 $-N(R^{2\ 6})S(O)_nR^{2\ 4}$ 、または $-N(R^{2\ 6})C(=O)OR^{2\ 1}$ で表される基を表す。
- 15 Mは式： $-C(=O)OR^{3\ 1}$ 、 $-S(O)_nOR^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)N(R^{3\ 2})R^{3\ 3}$ 、 $-S(O)_nN(R^{3\ 2})R^{3\ 3}$ 、 $-N(R^{3\ 4})S(O)_nR^{3\ 5}$ で表される基、テトラゾールー5-イル基、1, 2, 4-トリアゾールー3-イル基、1, 2, 4-トリアゾールー5-イル基、イミダゾールー2-イル基、またはイミダゾールー4-イル基を表す。
- 20 Qは、それが結合する式： $-C=C-$ で表される基と一緒に、ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環（これらの環は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。
- Aは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。
- 25 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ 、 $R^{3\ 4}$ 、および $R^{3\ 5}$ は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置
- 30

5

換のアラルキル基を表すが、 $R^{2\ 2}$ と $R^{2\ 3}$ 、および $R^{3\ 2}$ と $R^{3\ 3}$ は、互いに結合してこれらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和 3～8 員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表すこともできる。但し、 $R^{2\ 4}$ および $R^{3\ 5}$ は、それと結合する硫黄原子上の酸素原子数 n が 1 または 2 の場合、水素原子ではない。

n は、複数ある場合にはそれぞれ独立して 0、1、または 2 を表す。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

10 [2] X が硫黄原子である、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

 [3] Y^2 が式： $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ で表される基である、[1] または [2] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

15 [4] Q が、それが結合する式： $-C=C-$ で表される基と一緒にあって、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい α -フェニレンを表す、[1]、[2]、または [3] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

 [5] M が式： $-C(=O)OR^{3\ 1}$ で表される基である、[1] ～ [4] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

 [6] Y^1 が置換もしくは無置換の C_{1-6} アルキレン基である、[1] ～ [5] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

25 [7] R^2 が水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、または無置換の C_{1-6} アルキル基である、[1] ～ [6] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

 [8] A が 1-ナフチル基、または 2-ナフチル基である、[1] ～ [7] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

30

6

〔9〕 R^1 および R^2 のいずれか一方または両方に於いて、Zが飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基であって、これらの基が式： $-Y^4-Z'$ で表される基で置換されている、〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

ここで Y^4 は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{1,1})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環または置換もしくは無置換のシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{1,1})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる）を表し、

Z' は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、およびアルキレンジオキシ基から選ばれる基で1または複数、同一または異なって置換されていてもよい）を表し、

$R^{1,1}$ および n は、複数ある場合にはそれぞれ独立して、前記と同じ意味を表す。

〔10〕 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 が、それぞれ独立して置換もしくは無置換の式： $-(CH_2)_p-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_n-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{1,1})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)N(R^{1,1})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{1,1})C(=O)-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-SO_2N(R^{1,1})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R$

^{1 1}) $\text{SO}_2 - (\text{CH}_2)_q -$ 、または $-(\text{CH}_2)_p - \text{R}^{1 2} - (\text{CH}_2)_q -$ で表される基であり、

ここで p および q は $p + q$ が $0 \sim 6$ となる整数を表し、 p が 2 以上である場合には $-(\text{CH}_2)_p -$ は隣接する炭素原子間で 2 重結合または 3 重結合を形成して

5 もよく、 q が 2 以上である場合には $-(\text{CH}_2)_q -$ は隣接する炭素原子間で 2 重結合または 3 重結合を形成していてもよく、

$\text{R}^{1 2}$ は置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環を表す、

10 [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[1 1] [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

[1 2] [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するキマーゼ阻害剤。

15 [1 3] [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する高血圧症、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性腎症、腎炎、動脈硬化症、高アルドステロン症、強皮症、糸球体硬化症、腎不全、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、知覚機能障害、不安、緊張症
20 状、不快精神状態、緑内障、高眼圧症、PTCA後再狭窄、喘息、鼻炎、COPD、またはアレルギー性疾患の治療剤。

本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基が他の基の一部である場合にも該当する。

25 飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環基は、それぞれ以下に説明するそれぞれの飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環の 1 個の水素原子が結合手に変
30 わったものを意味する。

8

飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、ベンゼンなどの3～8員の炭化水素環が挙げられる。

- 5 飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環としては、例えば、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、アセフェナントリレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、ベンゾシクロオクテン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ-1H-インデンなどの炭素原子数16
- 10 個以下の多環式炭化水素環が挙げられ、また、アダマンタン、ビシクロ[2, 2, 2]オクタン、ビシクロ[3, 3, 3]ウンデカン、ビシクロ[2, 2, 2]オクター-2-エン、ビシクロ[3, 3, 3]ウンデカー-2-エンなどの架橋を有する炭素原子数12個以下の多環式炭化水素環が挙げられる。

- 飽和もしくは不飽和の単環式複素環としては、例えば、1～4個の窒素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～4個の窒素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、1個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、
- 15 1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、および1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環が挙げられる。

- 1～4個の窒素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、
- 25 ピロール、ピロリン、ピリジン、ジヒドロピリジン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾールなどが挙げられる。

- 1～4個の窒素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジンなどが挙げら
- 30 れる。

1 個の酸素原子を含有する 3～8 員の不飽和の単環式複素環として例えば、フラン、ピランなどが挙げられる。

1～2 個の硫黄原子を含有する 3～8 員の不飽和の単環式複素環として例えば、チオフェン、ジヒドロジチイン、ジヒドロジチオンなどが挙げられる。

- 5 1～3 個の窒素原子と 1～2 個の酸素原子を含有する 3～8 員の不飽和の単環式複素環として例えば、オキサゾール、オキサジアゾール、イソキサゾールなどが挙げられる。

1～3 個の窒素原子と 1～2 個の酸素原子を含有する 3～8 員の飽和の単環式複素環として例えば、モルホリン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

- 10 1～3 個の窒素原子と 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～8 員の不飽和の単環式複素環として例えば、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールなどが挙げられる。

1～3 個の窒素原子と 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～8 員の飽和の単環式複素環として例えば、チアゾリジンなどが挙げられる。

- 15 1 個の酸素原子と 1～2 個の硫黄原子を含有する 3～8 員の不飽和の単環式複素環として例えば、ジヒドロオキサチンなどが挙げられる。

飽和もしくは不飽和の多環式複素環としては、例えば 1～4 個の窒素原子を含有する飽和もしくは不飽和縮合複素環、1～3 個の窒素原子と 1～2 個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環、1～3 個の窒素原子と 1～2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環、1～2 個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環、1 個の酸素原子と 1～2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環、および 1～2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環が挙げられる。

- 20 1～4 個の窒素原子を含有する飽和もしくは不飽和縮合複素環として例えば、インドール、イソインドール、インドリン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、インダゾール、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、プリン、プテリジン、フェナジン、カルボリニン、フェナントリジン、アクリジン、インドリン、イソインドリン、1, 2-ジヒドロイソキノリン、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾール、テトラヒドロイミダゾピリジン、ベンズ [b] アゼピン、ベンズ [c d] インドール、シクロヘ
- 30 プタ [c d] インドール、ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン、シクロヘキサ [

10

b] ピリジン、シクロヘプタ [b] ピリジン、ピロロ [1, 2, 3—d e] キノキサリン、ピロロ [3, 2, 1—h i] インドール、ピロロ [3, 2, 1—j k] [1] ベンズアゼピン、ピロロ [3, 2, 1—k l] [1] ベンズアゾシン、ピロロ [3, 2, 1—k l] ベンゾ [e] [1, 4] ジアゾシン、1, 2, 3, 4—テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4—テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オクタヒドロインドール、キヌクリジン、1—アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン、1—アザビシクロ [3, 2, 1] オクタンなどが挙げられる。

1 ~ 3 個の窒素原子と 1 ~ 2 個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、フェノキサジン、ピロロ [1, 2, 3—d e] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [2, 1—c] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [3, 2, 1—k l] ベンゾ [e] [4, 1] オキサゾシンなどが挙げられ、好ましくはベンズオキサゾール、ピロロ [1, 2, 3—d e] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [2, 1—c] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [3, 2, 1—k l] ベンゾ [e] [4, 1] オキサゾシンが挙げられる。

1 ~ 3 個の窒素原子と 1 ~ 2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、1, 4—ベンゾチアジン、フェノチアジンなどが挙げられ、好ましくはベンゾチアゾール、1, 4—ベンゾチアジンが挙げられる。

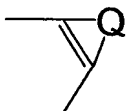
1 ~ 2 個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、クロメン、イソベンゾフラン、キサントレン、イソクロマン、クロマン、ベンズ [b] オキセピンなどが挙げられ、好ましくはベンゾフラン、ベンズ [b] オキセピンなどが挙げられる。

1 個の酸素原子と 1 ~ 2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、1, 4—ベンズオキサチン、フェノキサチンなどが挙げられる。

1 ~ 2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾチオフェン、ベンゾチン、ベンゾチオピラン、チオクロマン、チアントレンなどが挙げられ、好ましくはベンゾチオフェン、ベンゾチオピラン、チオクロマンが挙げられる。

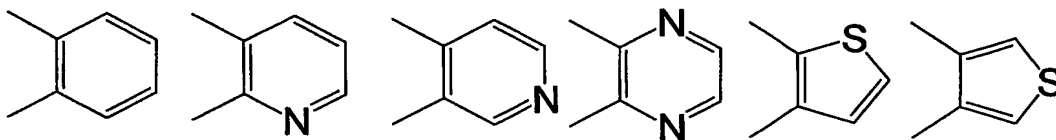
11

Qとそれが結合する $-C=C-$ 基とが一緒になって形成する、5～6員の芳香族複素環、即ち式：



で表される部分構造としては、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および
5 /または0～1個の硫黄原子を含有する5～6員の芳香族複素環の、隣接する炭素
原子上の水素原子が結合手になった基が挙げられる。より具体的には、ピリジン
、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チ
オフェン、チアゾール、イソチアゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾー
ルの隣接する炭素原子上の水素原子が結合手になった基が挙げられる。

- 10 ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環としてさらに具体的には、次の式で表
されるものが挙げられる



アルキル基としては低級アルキル基が挙げられ、低級アルキル基としては例えば
メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロ
15 ピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの
直鎖または分枝した炭素原子数6個以下のアルキル基が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペン
チル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-メチルシクロヘキシルなどの3～8
員環シクロアルキル基が挙げられる。

- 20 アルケニル基としては低級アルケニル基が挙げられ、低級アルケニル基としては
例えば、例えばビニル、アリル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、ペンテ
ニル、ヘキセニル等の直鎖または分枝した炭素原子数6以下のアルケニル基が挙げ
られる。

- 25 アルキニル基としては低級アルキニル基が挙げられ、低級アルキニル基としては
例えば、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル等の直鎖または分
枝した炭素原子数6以下のアルキニル基が挙げられる。

アルコキシ基としては、上記アルキル基の結合手に酸素原子が結合した基が挙げ

1 2

られる。

アルキレンジオキシ基としては、上記アルキレン基の2つの結合手の両方に酸素原子が結合した基が挙げられる。

5 ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素、および臭素原子が挙げられる。

アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環-カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

アラルキル基としては、フェニル基または多環式炭化水素環基で置換されたアルキル基が挙げられる。

20 アルキレン基としては低級アルキレン基が挙げられ、低級アルキレン基としては例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、エチルエチレン等の炭素原子数6以下の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。

25 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 等に於いてアルキレン基の $-CH_2-$ 基に置き換えられるベンゼン環としてはo-, m-, またはp-フェニレンが挙げられ、シクロアルカン環としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどの3～8員のシクロアルカン環の2つの水素原子が結合手に変わったものが挙げられる。

30 アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルカノイル基、アラルキル基のアラルキル部分、アルキレン基における置換基は、1または複数、同一または異なって

1 3

置換することができ、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、アシル基、フェニル基、ナフチル基、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、オキシ基、チオキシ基、および式： $-OR^{61}$ 、 $-N(R^{62})R^{63}$ 、 $-C(=O)OR^{61}$ 、 $-S(O)_nR^{64}$ 、 $-C(=O)-R^{65}$ 、 $-C(=O)N(R^{62})R^{63}$ 、 $-N(R^{66})C(=O)-R^{65}$ 、 $-S(O)_2N(R^{62})R^{63}$ 、 $-N(R^{66})S(O)_n-R^{64}$ 、または $-N(R^{66})C(=O)-O-R^{61}$ で表される基が挙げられる。

ここでnは前記と同じ意味を表し、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、および R^{66} は、同一もしくは異なって、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアラルキル基を表すが、 R^{64} はそれと結合する硫黄原子上の酸素原子数nが1または2の場合水素原子ではない。但し、 R^{62} と R^{63} は、互いに結合してこれらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基を表すこともできる。

飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、フェニル基、アロイル基、飽和複素環ーカルボニル基、複素芳香族アシル基、置換アラルキル基のアリール部分、およびQとその結合する式： $-C=C-$ で表される基とが一緒になって表す、ベンゼン環および5～6員の芳香族複素環の置換基としては、1つまたは複数、同一または異なっていてよく、例えば置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、アルキレンジオキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、複素環基、アシル基、（当該飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、およびアシル基は、アルキル基、アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい）または式： $-OR^{51}$ 、 $-N(R^{52})R^{53}$ 、 $-C(=O)OR^{51}$ 、 $-S(O)_nR^{54}$ 、 $-C(=O)-R^{55}$ 、 $-$

1 4

$C(=O)N(R^{5\ 2})R^{5\ 3}$ 、 $-N(R^{5\ 6})C(=O)-R^{5\ 5}$ 、 $-S(O)_2N(R^{5\ 2})R^{5\ 3}$ 、 $-N(R^{5\ 6})S(O)_n-R^{5\ 4}$ 、または $-N(R^{5\ 6})C(=O)-O-R^{5\ 1}$ で表される基が挙げられる。ここでnは前記と同じ意味を表し、 $R^{5\ 1}$ 、 $R^{5\ 2}$ 、 $R^{5\ 3}$ 、 $R^{5\ 4}$ 、 $R^{5\ 5}$ 、および $R^{5\ 6}$ は、同一もしくは

5 は異なって、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアラルキル基を表すが、 $R^{5\ 4}$ はそれと結合する硫黄原子上の酸素原子数nが1または2の場合水素原子ではない。但し、 $R^{5\ 2}$ と $R^{5\ 3}$ は、互いに結合してこれらが結合する窒素原子と一緒に環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基を表すこともできる。

- 10 $R^{2\ 2}$ と $R^{2\ 3}$ 、 $R^{3\ 2}$ と $R^{3\ 3}$ 、 $R^{5\ 2}$ と $R^{5\ 3}$ 、または $R^{6\ 2}$ と $R^{6\ 3}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3～8員環の環状アミノ基のヘテロ原子としては、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子が挙げられる。そのような飽和3～8員環の環状アミノ基として具体的には、例えば窒素原子を1～3個含む3～8員環基または窒素原子
- 15 1個および酸素原子1個を含む3～8員環基が挙げられ、さらに具体的には1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。

飽和3～8員環の環状アミノ基、シクロアルキル基、シクロアルカン環、シクロアルカンカルボニル基、およびシクロアルケンカルボニル基の置換基としては、アルキル基および上記置換アルキル基の置換基と同様の基が挙げられる。

20

本発明化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光

25 学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。ジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式(1)で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であれば

30 そのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカル

15

ボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。

- また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により
- 5 置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。

また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。

- 10 また例えばスルホ基を有する化合物であれば、そのスルホ基がアルキル基により置換されスルホン酸エステルとなった化合物が挙げられる。

これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等により）されていてよい。好ましい例としては、次のものが挙げられる。

- 15 (a) 例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物についての例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル（例えば炭素数1～6などの低級アルコキシカルボニル）、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピバロイロキシメトキシカルボニルなどの
- 20 アルコキシ基により置換されたアルコキシカルボニル（例えば炭素数1～6などの低級アルコキシカルボニル）が挙げられる。

- (b) 例えばスルホ基がアルコキシスルホニル基となった化合物についての例としてはメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなどのアルコキシスルホニル（例えば炭素数1～6などの低級アルコキシスルホニル）、メトキシメトキシスルホニル、エトキシメトキシスルホニル、2-メトキシエトキシスルホニル、2-メトキシエトキシメトキシスルホニル、ピバロイロキシメトキシスルホニルなどのアルコキシ基により置換されたアルコキシスルホニル（例えば炭素数1～6などの低級アルコキシスルホニル）が挙げられる。
- 25

- 式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化
- 30

16

水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩；および、

たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

- 10 また、式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、ある

- 15 いは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1～2000mg好ましくは1～200mgを1回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。

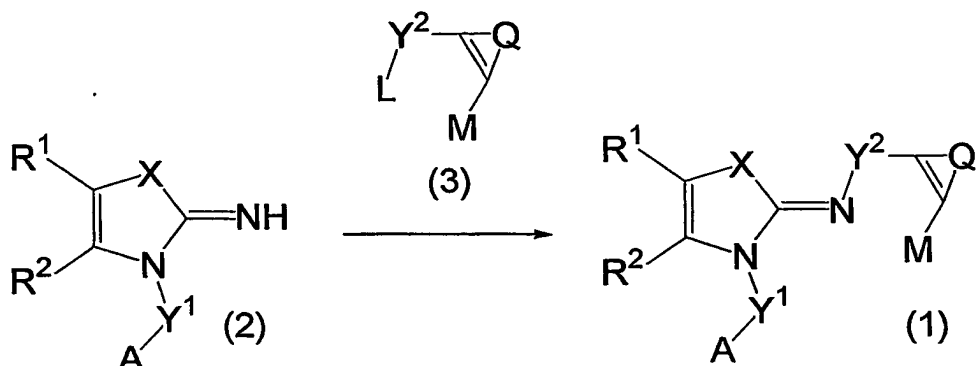
式（1）で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができ、例えば、以下に示す方法により合成することができる

25 。

合成法（A）

本発明の化合物は、一般的には次の方法で合成できる。

17



[式中X、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、A、Q、およびMは前記と同じ意味を表わし、Lは塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基などの置換もしくは無置換のアルキルスルホニルオキシ基、またはベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの置換もしくは無置換のアリールスルホニルオキシ基を表わす。]

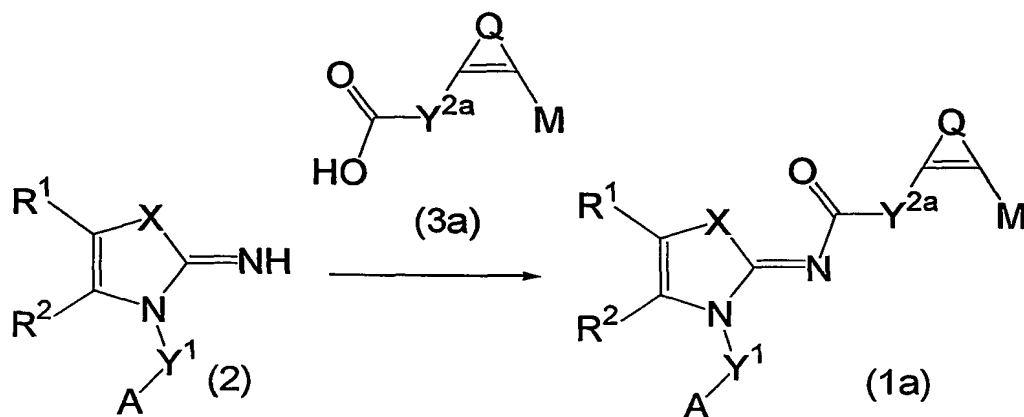
式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物を、反応に不活性な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど)中、塩基の存在下、 0°C ~溶媒の沸点で反応させることにより、式(1)で表される化合物を製造することができる。

上記反応において用いる塩基としては、例えば、以下に示すものが挙げられる。なお、以後、「塩基」として特に他の記述がない場合も同様に以下に示すものが挙げられる。即ち、例えば、無機塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなど)またはその水溶液、有機塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジンなど)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化カリウムや水素化ナトリウムなど)が挙げられる。なお、これらの塩基を用いる際には、例えば、よう化n-テトラブチルアンモニウム、よう化ナトリウム、よう化カリウムに代表されるよう化物塩、または4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等の触媒を添加することができる。さらに、アルカリ性水溶液を用いる場合には相間移動触媒(例えば、硫酸水素n-テトラブチルアンモニウム、臭化n-テトラブチルアンモニウムなど)を併用することができる。

合成法(B)

式(1)における Y^2 が式： $-\text{CO}-\text{Y}^2-\text{A}-$ で表される化合物(1a) (Y^2

^a は Y² のうち、この場合の—CO—のように特定の基で明示された部分以外の部分を表す) は、例えば、以下に示す合成法により製造することができる。



[式中 X、R¹、R²、Y¹、Y^{2 a}、A、Q、および M は前記と同じ意味を表わす。]

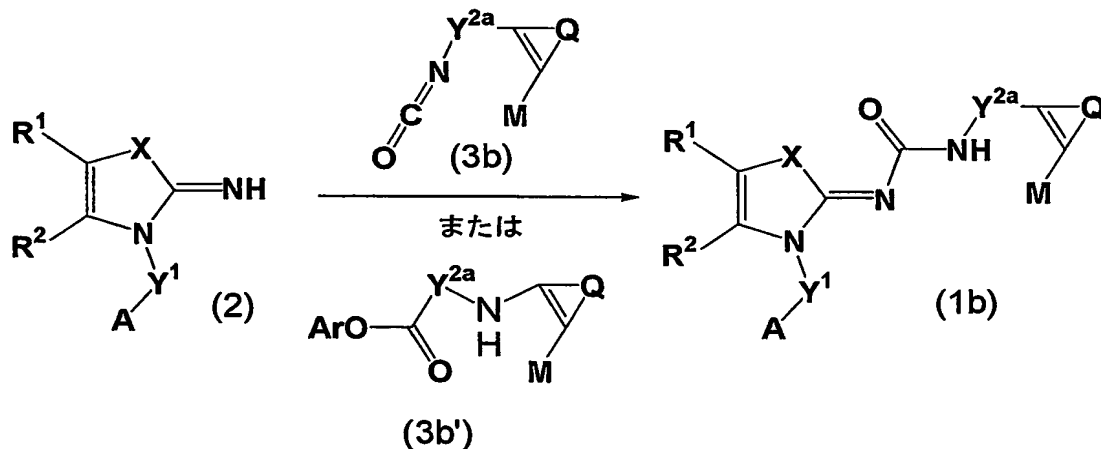
式 (2) で表わされる化合物を縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱条件下にて、式 (3 a) で表されるカルボン酸と反応させることにより、式 (1 a) で表される化合物を製造することができる。あるいは、式 (2) で表わされる化合物と式 (3 a) で表されるカルボン酸の酸ハロゲン化物または酸無水物を、塩基の存在下、不活性溶媒中、0℃～溶媒の沸点で反応させることによっても実施することができる。

上記反応において用いる縮合剤としては、例えば、以下に示すものが挙げられる。なお、以後、「縮合剤」として特に他の記述がない場合も同様に以下に示すものが挙げられる。即ち、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩 (BOP)、ジフェニルホスホニルジアミド (DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 351) などが挙げられ、必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン (HOBT) などの添加剤を加えることができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンな
 5 どの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が挙げられる。酸ハロゲン化物としては酸クロリドまたは酸ブロミドが挙げられ、酸無水物としてはクロロギ酸アルキル等との反応で得られる混合酸無水物も用いるこ
 10 とができる。

合成法 (C)

式 (1) における Y^2 が式： $-CO-NH-Y^{2a}-$ で表される化合物 (1b) (Y^{2a} は Y^2 のうち、この場合の $-CO-NH-$ のように特定の基で明示された
 15 部分以外の部分を表す) は、例えば、以下に示す合成法により製造することができる。



[式中 X 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^{2a} 、 A 、 Q 、および M は前記と同じ意味を表し、 Ar はフェニル基または p -ニトロフェニルなどのニトロフェニル基を表す。]

20 式 (2) で表される化合物と式 (3b) または (3b') で表される化合物を、反応に不活性な溶媒 (例えば、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど) 中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (1b) で表される化合物を製

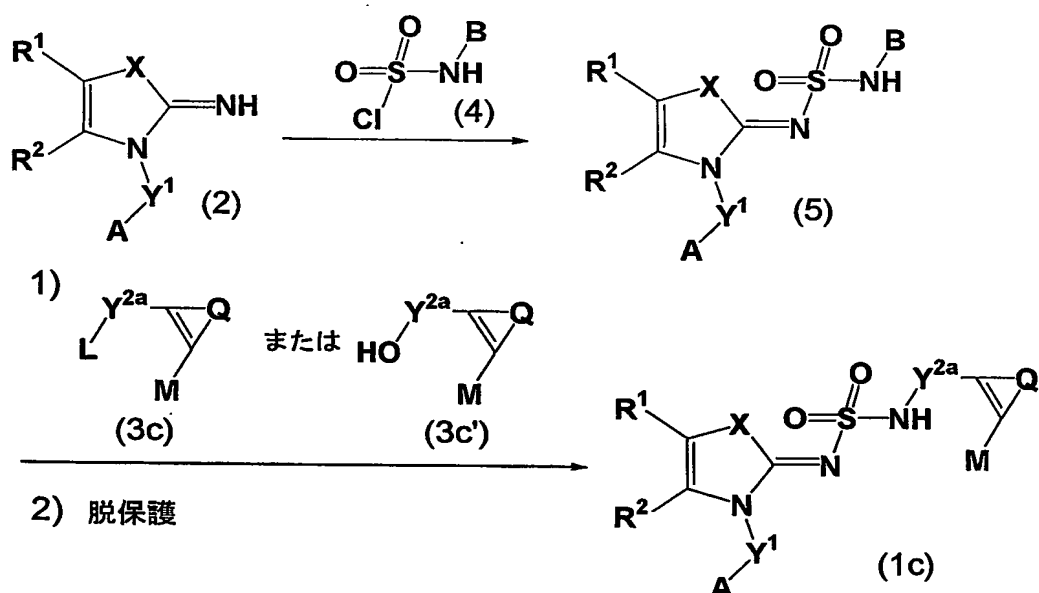
20

造することができる。

合成法 (D)

式 (1) における Y^2 が式: $-SO_2-NH-Y^{2a}-$ で表される化合物 (1c) (Y^{2a} は Y^2 のうち、この場合の $-SO_2-NH-$ のように特定の基で明示された部分以外の部分を表す) は、例えば、以下に示す合成法 (D1) または (D2) により製造することができる。

合成法 (D1)



[式中 X 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^{2a} 、 A 、 Q 、 L 、および M は前記と同じ意味を表し、 B は *tert*-ブトキシカルボニル等の保護基を表す。]

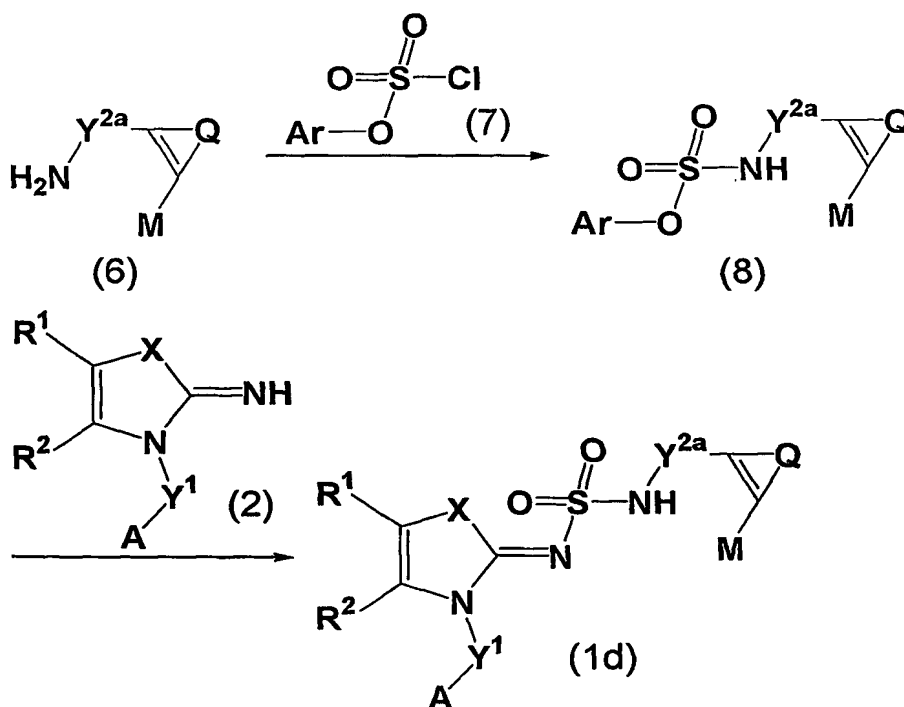
式 (2) で表される化合物から、文献 (例えば、*Bioorg. Med. Chem.*, 1999, 9, 3103.、*Tetrahedron*, 1993, 1, 65. または *Nucleosides Nucleotides*, 1995, 14, 8.) 記載の方法に準じて、式 (1c) で表される化合物を製造することができる。

即ち、例えば、反応に不活性な溶媒 (例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど) 中、式 (2) で表される化合物と式 (4) で表される化合物を、塩基の存在下または非存在下、 0°C ~室温で反応させることにより、式 (5) で表される化合物を製造することができる。さらに、得られる式 (5) で表される化合物と式 (3c) で表される化合物で表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、 0°C ~溶媒の沸点

21

で反応させることにより、式(1c)で表される化合物を製造することができる。
あるいは、式(5)で表される化合物を、例えばアゾジカルボン酸ジエチルおよび
トリフェニルホスフィンの存在下、不活性溶媒中、室温または加熱条件下にて、式
(3c')で表されるアルコールと反応させることにより、式(1c)で表される
5 化合物を製造することができる。

合成法(D2)



[式中X、R¹、R²、Y¹、Y^{2a}、A、Q、およびMは前記と同じ意味を表し、Arはフェニル基またはp-ニトロフェニルなどのニトロフェニル基を表す。]

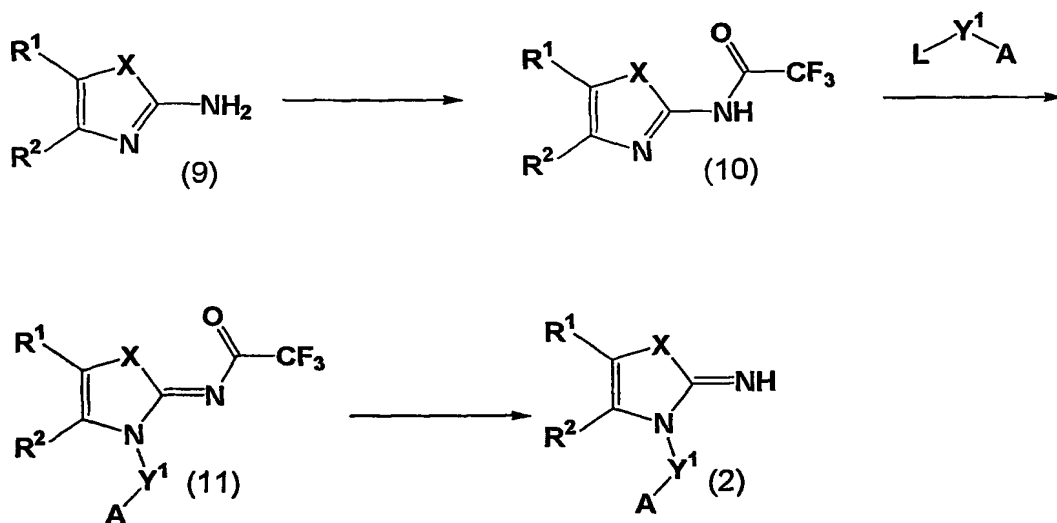
- 10 式(6)で表されるアミン誘導体から、文献(例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 4, 485.)記載の方法に準じて、式(1d)で表される化合物を製造することができる。即ち、例えば、反応に不活性な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど)中、式(6)で表されるアミン誘導体と
- 15 式(7)で表される化合物を塩基の存在下または非存在下、-78℃~室温で反応させることにより、式(8)で表される化合物を製造することができる。さらに、得られる式(8)で表される化合物と式(2)で表される化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、0℃~溶媒の沸点で反応させることにより、式(1d)

22

で表される化合物を製造することができる。

合成法 (E)

上記合成法 (A) ~ (D) において用いる式 (2) で表される化合物は、公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成でき、例えば、以下に示す方法により合成することができる。



[式中X、R¹、R²、Y¹、A、およびLは前記と同じ意味を表わす。]

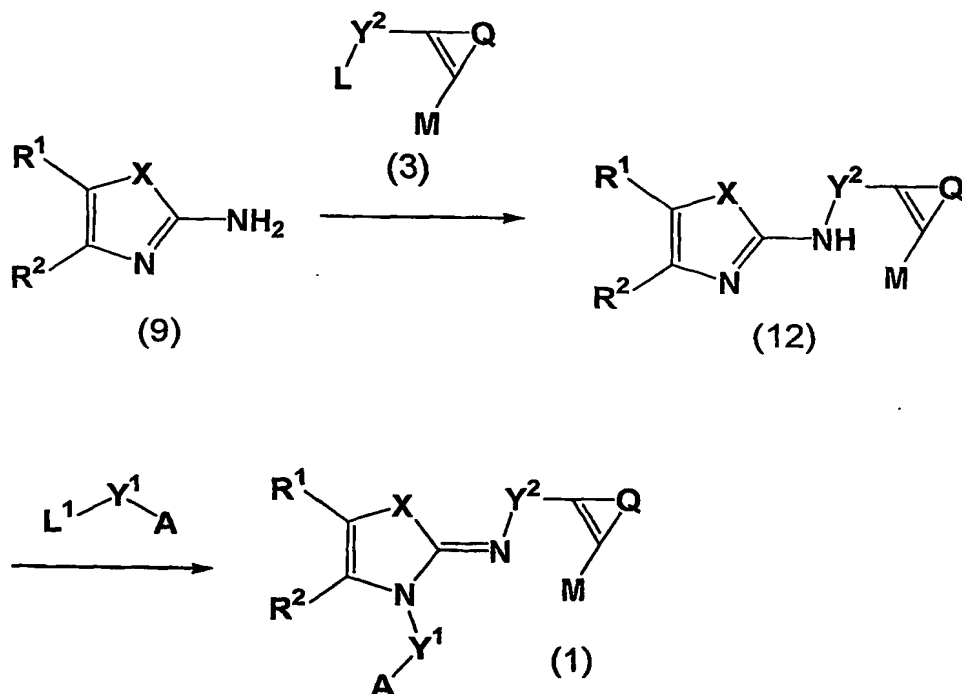
式 (9) で表されるアゾール誘導体から、文献 (例えば、Bioorg. Med. Chem., 1996, 6, 1469.) 記載の方法に準じて、式 (2) で表される化合物を製造することができる。即ち、例えば、反応に不活性な溶媒 (例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、式 (9) で表されるアゾール誘導体とトリフルオロ酢酸無水物を、塩基の存在下または非存在下、0℃~室温で反応させることにより、式 (10) で表される化合物を製造することができる。続いて得られる式 (10) で表される化合物と式：L-Y¹-Aで表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、0℃~溶媒の沸点で反応させることにより、式 (11) で表される化合物を製造することができる。さらに、例えば、アルコール性溶媒 (例えば、メタノール、またはエタノールなど) 中、水酸化物塩 (例えば、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムなど) を用いたアルカリ加水分解を行うことにより、式 (2) で表される化合物を製造することができる。

また、式 (1) で表される化合物は、上記式 (9) で表される化合物から上記式

23

(2) で表される化合物を経由しないで製造することもできる。例えば、次の合成法 (F) および (G) の方法が挙げられる。

合成法 (F)



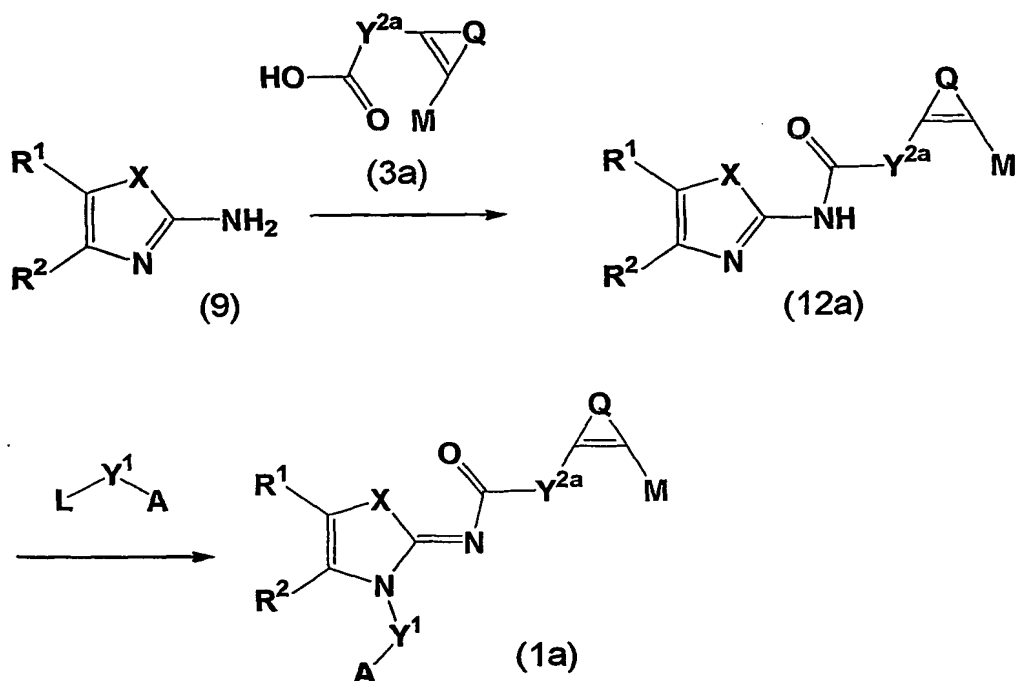
- 5 [式中 X 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 A 、 Q 、 L 、および M は前記と同じ意味を表し、 L^1 は前記の L と同じ意味を表す。]

- 式 (9) で表されるアゾール誘導体と式 (3) で表される化合物を、反応に不活性な溶媒 (例えば、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど) 中、塩基の存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (12) で表される化合物を製造することができる。さらに、得られる式 (12) で表される化合物と式 $L^1 - Y^1 - A$ で表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (1) で表される化合物を製造することができる。

合成法 (G)

- 15 式 (1) における Y^2 が式 $-CO-Y^2^a-$ で表される化合物 (1a) (Y^2^a は Y^2 のうち、この場合の $-CO-$ のように特定の基で明示された部分以外の部分を表す) は、例えば、以下に示す合成法によっても製造することができる。

24



[式中X、R¹、R²、Y¹、Y^{2a}、A、Q、L、およびMは前記と同じ意味を表す。]

式(9)で表わされるアゾール誘導体を縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱条件下にて、式(3a)で表されるカルボン酸と反応させることにより、
 式(12a)で表される化合物を製造することができる。あるいは、式(9)で表
 わされるアゾール誘導体と式(3a)で表されるカルボン酸の酸ハロゲン化物また
 は酸無水物を、塩基の存在下、不活性溶媒中、0℃～溶媒の沸点で反応させること
 によって実施することができる。さらに、得られる式(12a)で表される化合物
 と式：L-Y¹-Aで表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、
 0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(1a)で表される化合物を製造
 することができる。

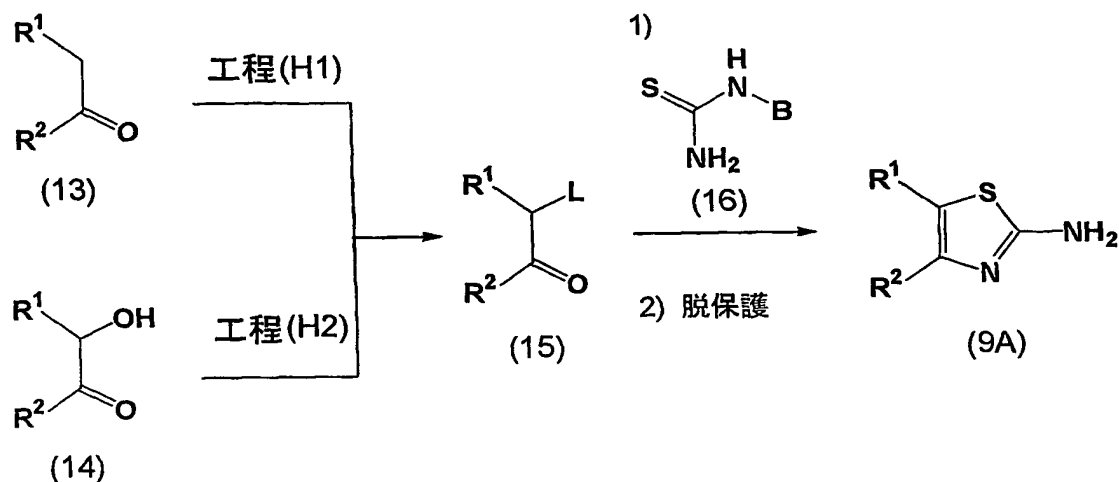
上記合成法に用いる原料化合物は、側鎖の結合した化合物を反応させてチアゾール環またはオキサゾール環を作ることにより、製造することもできる。例えば次の
 方法が挙げられる。

合成法(H)

式(9)で表されるアゾール誘導体におけるXが式：-S-で表されるチアゾール誘導体(9A)は、公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合

25

成でき、例えば、以下に示す方法により合成することができる。



[式中 R^1 、 R^2 、および L は前記と同じ意味を表し、 B は水素原子または $t e r t$ -ブトキシカルボニルやトリフェニルメチル等の保護基を表す。]

- 5 式(15)で表される化合物は、以下に示す工程(H1)、または(H2)により製造することができる。

工程(H1)：

- 式(13)で表される化合物から、文献(例えば、J. Med. Chem., 1987, 30, 494. またはTetrahedron Lett., 2000, 41, 9741.)記載の方法に準じて合成することができる。即ち、反応に不活性な溶媒(例えば、酢酸、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリルなど)中、式(13)で表される化合物に、臭素やよう素などのハロゲン化剤を 0°C ～溶媒の沸点で反応させることにより、式(15)で表される化合物を製造することができる。

- 15 工程(H2)：

式(14)で表される化合物と塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤を、反応に不活性な溶媒(例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリルなど)中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ～溶媒の沸点で反応させることにより、式(15)で表される化合物を製造することができる。

- 20 式(9A)で表される化合物は、文献(例えば、J. Med. Chem., 1987, 30, 494. またはSynth. Commun., 2002, 32, 1671.)記載の方法に準じて、式(15)で表される化合物から合成することがで

26

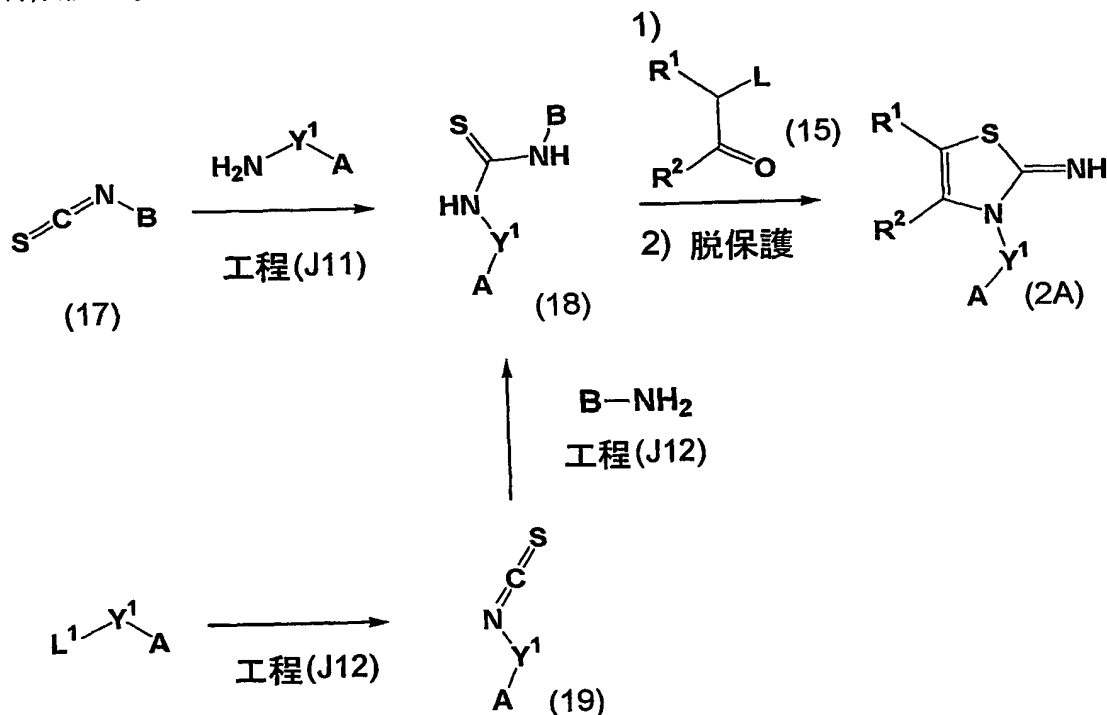
きる。即ち、反応に不活性な溶媒（例えば、酢酸、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど）中、式（15）で表される化合物と式（16）で表されるチオウレア誘導体を、0℃～溶媒の沸点で反応させ、必要な場合はBの除去を経て、式（9A）で表されるチアゾール誘導体を製造することができる。

- 5 工程（H1）に使用するハロゲン化剤としては、例えば、臭素、よう素、ピリジニウムブロミドパーブロミド、5, 5-ジプロモバルビツール酸が挙げられる。

合成法（J）

- また、上記合成法に於ける原料、合成中間体、または本発明の化合物である式（2）、（12）、（1）で表される化合物において、Xが式：-S-で表される化合物（2A）、（12A）、（1A）は、それぞれ公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成でき、例えば、以下に示す方法（J1）、（J2）または（J3）により合成することができる。

合成法（J1）



- 15 [式中 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 A 、 L 、および B は前記と同じ意味を表し、 L^1 は前記の L と同じ意味を表す。]

式（18）で表される化合物は、以下に示す工程（J11）、または（J12）により製造することができる。

工程 (J 1 1) :

式 (1 7) で表されるイソチオシアナート誘導体と式 : $\text{NH}_2 - \text{Y}^1 - \text{A}$ で表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど) 中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (1 8) で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

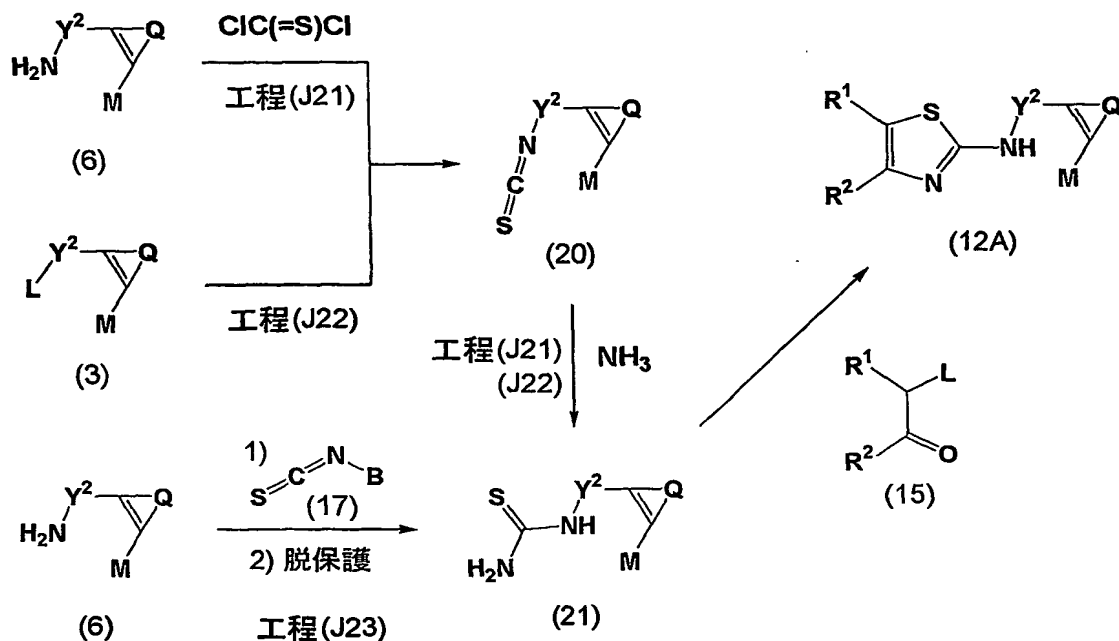
工程 (J 1 2) :

式 : $\text{L}^1 - \text{Y}^1 - \text{A}$ で表わされる化合物とチオシアン酸塩 (例えば、チオシアン化カリウム、チオシアン化ナトリウム、またはチオシアン化アンモニウムなど) を、反応に不活性な溶媒 (例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、または酢酸など) 中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (1 9) で表されるイソチオシアナート誘導体を製造することができる。さらに、得られた式 (1 9) で表されるイソチオシアナート誘導体と式 : $\text{B} - \text{NH}_2$ で表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒 (例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、またはジクロロメタンなど) 中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (1 8) で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

さらに、得られる式 (1 8) で表される化合物と式 (1 5) で表される化合物を、文献 (例えば、J. Med. Chem., 1987, 30, 494. または Synth. Commun., 2002, 32, 1671.) 記載の方法に準じて、前述の式 (9 A) で表される化合物の合成法と同様の条件下で反応させた後、式中の B で表される基が保護基の場合、脱保護反応を行うことにより、式 (2 A) で表される化合物を製造することができる。

合成法 (J 2)

28



[式中 R^1 、 R^2 、 Y^2 、 L 、 Q 、 M および B は前記と同じ意味を表わす。]

式(21)で表される化合物は、以下に示す工程(J21)、(J22)または(J23)により製造することができる。

5 工程(J21)：

式(6)で表されるアミン誘導体とチオホスゲンとを、反応に不活性な溶媒(例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど)中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ～溶媒の沸点で反応させることにより、式(20)で表されるイソチオシアナート誘導体を製造することができる。さらに、得られた式(20)で表される化合物とアンモニアを、反応に不活性な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、またはエタノールなど)中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ～溶媒の沸点で反応させることにより、式(21)で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

工程(J22)：

- 15 式(3)で表される化合物とチオシアン酸塩(例えば、チオシアン化カリウム、チオシアン化ナトリウム、またはチオシアン化アンモニウムなど)を、前述の合成法(J1)の工程(J12)と同様に反応させることにより、式(20)で表されるイソチオシアナート誘導体を製造することができる。さらに、得られた式(20)で表されるイソチオシアナート誘導体とアンモニアを、前述の工程(J21)と

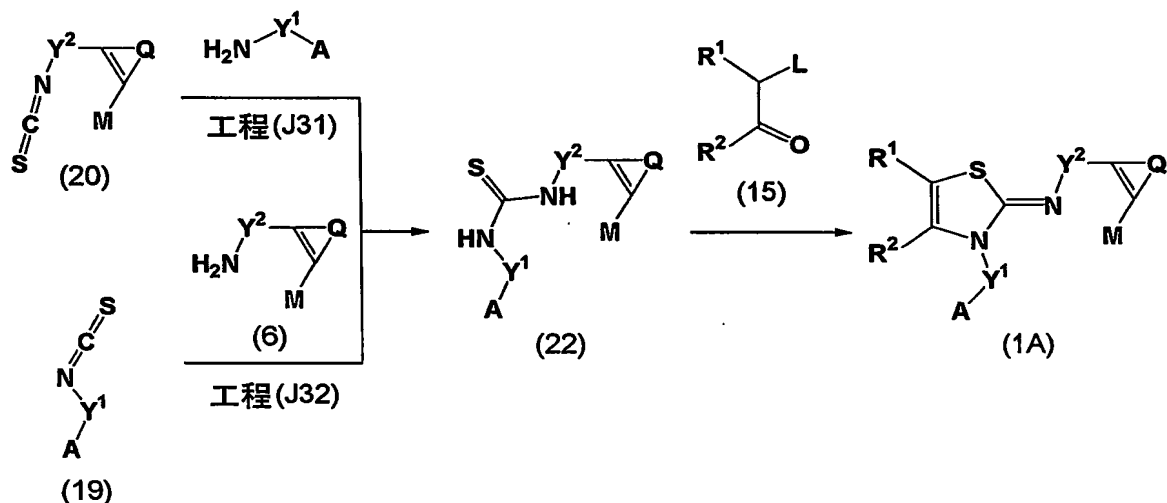
同様に反応させることにより、式(21)で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

工程(J23)：

式(6)で表される化合物と式(17)で表される化合物を、前述の合成法(J1)の工程(J11)と同様に反応させた後、式中のBで表される基が保護基の場合、合脱保護反応を行うことにより、式(21)で表される化合物を製造することができる。

さらに、得られる式(21)で表される化合物と式(15)で表される化合物を、前述の合成法(J1)と同様に反応させることにより、式(12A)で表される化合物を製造することができる。

合成法(J3)



[式中、R¹、R²、Y¹、Y²、L、Q、A、およびMは前記と同じ意味を表わす。]

式(22)で表される化合物は、以下に示す工程(J31)または(J32)により製造することができる。

工程(J31)：

式(20)で表される化合物と式：NH₂ - Y¹ - Aで表わされる化合物を、前述の合成法(J1)の工程(J12)と同様に反応させることにより、式(22)で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

工程(J32)：

式(19)で表される化合物と式(7)で表される化合物を、前述の合成法(J

30

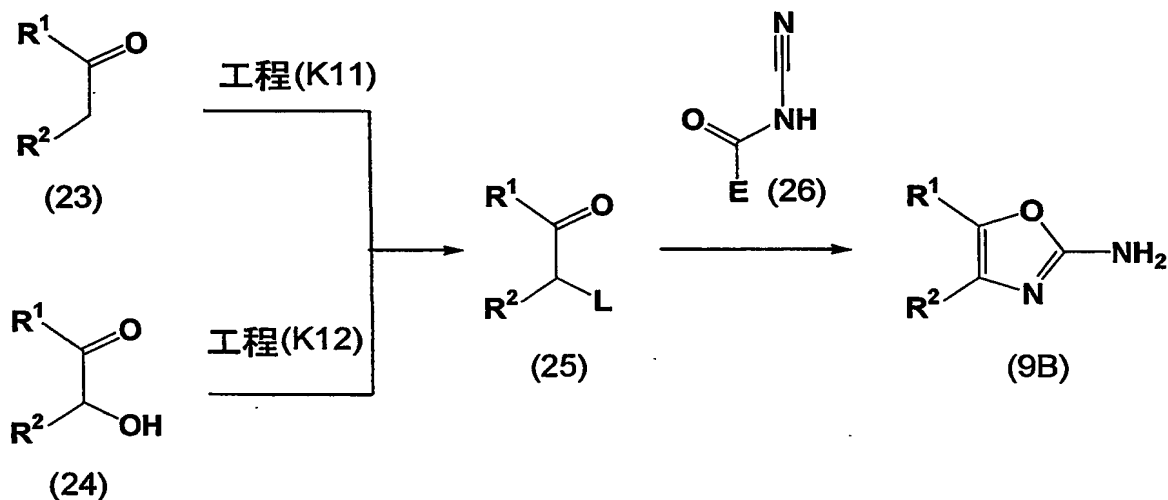
2) の工程 (J 2 1)、あるいは合成法 (J 1) の工程 (J 1 2) と同様に反応させることにより、式 (2 2) で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

さらに、得られた式 (2 2) で表される化合物と式 (1 5) で表される化合物を、前述の合成法 (J 1) または (J 2) と同様に反応させることにより、式 (1 A) で表される化合物を製造することができる。

合成法 (K)

また、上記合成法 (E) ~ (G) における原料化合物である式 (9) で表されるアゾール誘導体のうち、X が式: $-\text{O}-$ で表されるオキサゾール誘導体 (9 B) は、公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成できる。例えば、以下に示す方法 (K 1) または (K 2) により合成することができる。

合成法 (K 1)



[式中、 R^1 、 R^2 、および L は前記と同じ意味を表し、 E は $-\text{NH}_2$ 基、 $-\text{NHP}$ h 基、またはエトキシ基などのアルコキシ基を表す。]

式 (2 5) で表される化合物は、以下に示す工程 (K 1 1)、または (K 1 2) により製造することができる。

工程 (K 1 1) :

式 (2 3) で表される化合物から、前述の式 (9 A) で表される化合物の合成法 (合成法 (H) の工程 (H 1)) に準じて合成することができる。即ち、反応に不活性な溶媒、式 (2 3) で表される化合物に、臭素やよう素などのハロゲン化剤を 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (2 5) で表される化合物を製造す

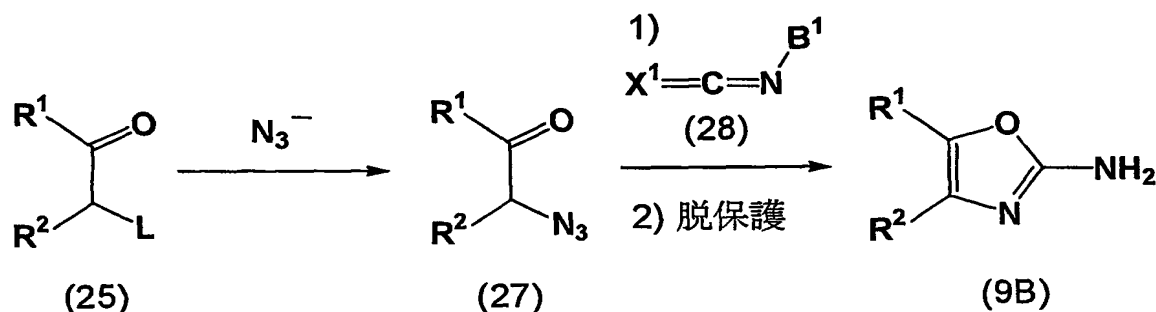
ることができる。

工程 (K 1 2) :

式 (2 4) で表される化合物から、前述の式 (9 A) で表される化合物の合成法 (合成法 (H) の工程 (H 2)) に準じて合成することができる。即ち、式 (2 4) で表される化合物と塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下または非存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式 (2 5) で表される化合物を製造することができる。

さらに、式 (9 B) で表される 2-アミノオキサゾール誘導体は、文献 (例えば、Chem. Ber., 1966, 99, 2110.) 記載の方法に準じて、式 (2 5) で表される化合物を用いて合成することができる。即ち、アルコール性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールなど) と水の混合溶媒中、式 (2 5) で表される化合物と式 (2 6) で表される化合物を、酢酸ナトリウムの存在下、室温～溶媒の沸点で反応させることにより、式 (9 B) で表される化合物を製造することができる。

合成法 (K 2)



[式中、 R^1 、 R^2 、および L は前記と同じ意味を表し、 X^1 は、酸素原子または硫黄原子を表す。また、 B^1 はトリフェニルメチル等の保護基を表す。]

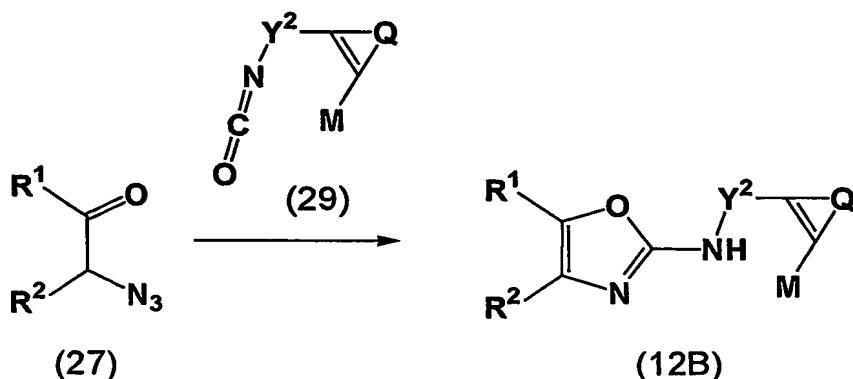
式 (9 B) で表される化合物は、文献 (例えば、Synthesis, 1993, 54.、Tetrahedron, 1999, 55, 14701.、または Org. Lett., 2002, 4, 54.) 記載の方法に準じて、式 (2 7) で表される化合物を経て合成することができる。即ち、反応に不活性な溶媒 (例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフランなど) 中、式 (2 5) で表される化合物に、アジ化物塩 (例えば、アジ化ナトリウムなど) を 0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式 (2 7) で表される α -ア

3 2

ジ化カルボニル誘導体を製造することができる。さらに、得られた式(27)で表される化合物と式(28)で表されるイソシアナートあるいはイソチオシアナート誘導体を、反応に不活性な溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなど)中、例えば、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンの存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させ、保護基B¹の除去を行うことにより、式(9B)で表される化合物を製造することができる。

合成法(L2)

前記合成法の合成中間体である式(12)で表される化合物において、Xが式:
 10 —O—で表されるオキサゾール誘導体(12B)は、公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成でき、例えば、以下に示す方法により合成することができる。



[式中、R¹、R²、Y²、Q、およびMは前記と同じ意味を表わす。]

15 式(27)で表される化合物と式(29)で表される化合物を、前述の合成法(K2)と同様に反応させることにより、式(12B)で表されるオキサゾール誘導体を製造することができる。

20 なお、以上説明した反応において、特定の保護基を例示した場合に限らず、各出発化合物がカルボキシ基や水酸基、アミノ基のような、反応に活性な基を有する場合には、これらの基を予め適当な保護基で保護しておき、本反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的化合物を製造することができる。保護、脱保護の方法としては各々の保護基に応じ、文献(例えば、Green, T. W. および Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. (

3 3

1 9 9 9)) 記載の方法により行うことができる。

具体的には例えば、式 (1)、(1 a)、(1 b)、(1 c)、および (1 d) で表される化合物の M で表される置換基が保護基により保護されている場合、その除去としては、例えば、水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液、または塩酸やトリ
5 フルオロ酢酸等の酸を用いた方法が挙げられる。

また、上記式中の B および B¹ で表される保護基の除去としては、例えば、塩酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いた方法が挙げられる。

実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明する
10 が、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

LC/MS 条件は以下のとおりであり、分析はすべてこの方法を用いて行った。
カラム：オクタデシル基化学結合型シリカ (ODS) (商品名 C o m b i S c r
15 e e n ODS-A (株式会社ワイエムシィ)) 長さ 50 mm × 内径 4.6 mm、
粒径 5 μm、細孔 120 オングストローム

流速：3.5 ml / 分

移動相：

移動相 A (0.05% トリフルオロ酢酸水溶液)

20 移動相 B (0.035% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液)

各時間における移動相 A と B の配分は以下のとおりである。

経過時間 (分) : 移動相 A / 移動相 B

0 → 0.5 : 90 / 10

0.5 → 4.2 : 90 / 10 → 1 / 99

25 4.2 → 4.4 : 1 / 99

4.4 → 4.8 : 1 / 99 → 99 / 1

4.8 → 6.3 : 99 / 1

6.3 → 6.4 : 99 / 1 → 100 / 0

参考例 1

30 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ア

34

セトアミドの合成

2-アミノ-5-メチルチアゾール (5.00 g, 43.8 mmol) のトルエン溶液 (150 ml) に、0℃にてトリフルオロ酢酸無水物 (6.18 ml, 43.8 mmol) を滴下し、2時間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を2M塩酸水、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた固体をヘキサノ-ジエチルエーテル混合溶液で洗浄することにより、表題化合物 (5.90 g, 69.1%) を得た。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 13.76 (br s, 1H), 7.35 (br, 1H), 2.31 (br, 3H). LC/MS (M+1, 保持時間): 211.0, 3.07分

参考例2

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アセトアミドの合成

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アセトアミド (3.00 g, 15.4 mmol) と1-(クロロメチル)-ナフタレン (2.86 g, 16.15 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (4.24 g, 30.8 mmol) と触媒量のような化カリウムを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた固体をヘキサノ-ジエチルエーテル混合溶液にて洗浄することにより、表題化合物 (4.27 g, 79.2%) を得た。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.20-8.30 (m, 1H), 7.90-8.05 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.30-7.45 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). LC/MS (M+1, 保持時間): 439.0, 4.13分

参考例3

5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンの合成

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アセトアミド (2.76 g

35

, 7.89 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解させ、これに室温にて 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えた後、1 時間還流した。反応後、これに飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。

- 5 溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (1.75 g, 87.3%) を得た。
; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.04–8.10 (m, 1H), 7.80–7.92 (m, 2H), 7.37–7.60 (m, 4H), 5.84–5.87 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.92 (d, 3H, $J=1.5\text{ Hz}$). LC/MS ($M+1$, 保持時間) : 255.2, 3.26 分

10 実施例 1

(a) メチル 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの合成

- 5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン (200 mg, 0.787 mmol) のジクロロメタン溶液 (6 ml) に、
15 0°C にて 2-(クロロスルホニル)安息香酸メチル (203 mg, 0.865 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.27 ml, 1.57 mmol) と触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応後、0°C まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を 2 M 塩酸水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3 で溶出) で精製することにより、表題化合物 (218 mg, 61.2%) を得た。
20 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.10–8.18 (m, 1H), 7.80–7.92 (m, 3H), 7.30–7.62 (m, 6H), 7.26–7.7.34 (m, 1H), 6.24 (br, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.06 (br, 3H). LC/MS ($M+1$, 保持時間) : 453.0, 4.39 分

(b) 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)安息香酸の合成

- 30 メチル 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,

36

3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアート (180 mg, 0.331 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (5 ml) に溶解させ、これに室温にて2M水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えた後、1時間還流した。反応後、これを0℃に冷却し、2M塩酸水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて溶液のpHを5前後とし、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (141 mg, 80.8%) を得た。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.70-8.00 (m, 4H), 7.40-7.70 (m, 5H), 7.20-7.35 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J=1.5 Hz), 5.55 (s, 2H), 2.12 (s, 3H). LC/MS (M+1, 保持時間): 439.0, 4.13分

実施例2

(a) tert-ブチル 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} カルボニル) ベンゾアートの合成

5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H) -イミン (139 mg, 0.546 mmol) と2-(tert-ブトキシカルボニル) 安息香酸 (133 mg, 0.600 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液中に、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (126 mg, 0.658 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (88.9 mg, 0.658 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 ml, 1.08 mmol) を加え、30℃にて1時間攪拌した。次に、反応液を水に注ぎ、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8/2で溶出) で精製し、得られた固体をジエチルエーテル/ヘキサンにて洗浄することにより、表題化合物 (143 mg, 57.1%) を得た。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.22 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.40-7.58 (m, 6H), 7.28 (d, 1H, J=7.2 Hz), 5.88 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). LC/MS (

37

M+1, 保持時間) : 459.4, 4.25分

(b) 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)安息香酸の合成

tert-ブチル 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)ベンゾ
 5 アート(131mg, 0.286mmol)の酢酸(5ml)溶液に4M塩酸/1
 , 4-ジオキサン(2.0ml, 8.00mmol)を加え、50℃にて2時間攪
 拌した。反応後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、生
 じた固体を濾取することにより、表題化合物(75.5mg, 65.6%)を得た
 10 。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.15-8.25 (m, 1H), 7.85
 -8.05 (m, 3H), 7.45-7.60 (m, 6H), 7.38 (d, 1H
 , J=7.2Hz), 7.10 (br, 1H), 2.21 (brs, 3H). LC
 /MS (M+1, 保持時間) : 403.4, 4.05分

実施例3

15 (a) メチル 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,
 , 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}メチル)ベンゾアートの合成
 参考例2の方法に準じて、5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-
 チアゾール-2(3H)-イミンと2-(プロモメチル)安息香酸メチルとの反応
 を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間) : 403.1
 20 , 3.76分

(b) 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-
 -チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}メチル)安息香酸の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-メチル-3-
 (1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}
 25 メチル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/M
 S (M+1, 保持時間) : 389.4, 3.49分

参考例4

2,2,2-トリフルオロ-N-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)
 アセトアミドの合成

30 参考例1の方法に準じて、2-アミノ-5-メチルチアゾールとトリフルオロ酢

38

酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。 ; LC/MS (M+1, 保持時間) : 210.7, 2.89分

参考例5

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アセトアミドの合成

参考例2の方法に準じて、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)アセトアミドと1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。 ; LC/MS (M+1, 保持時間) : 351.3, 4.15分

10 参考例6

4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンの合成

参考例3の方法に準じて、2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アセトアミドの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。 ; LC/MS (M+1, 保持時間) : 255.2, 2.37分

実施例4

(a) メチル 2-({[(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

参考例1(a)の方法に準じて、4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンと2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。 ; LC/MS (M+1, 保持時間) : 453.0, 2.97分

25 (b) 2-({[(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸の合成

参考例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。 ;

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.08-8.20 (m, 1H), 7.96-8

39

. 01 (m, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.36–7.63 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 2.05 (s, 3H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 439.0, 3.89分

5 参考例7

N-(5-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの合成

- 10 ブチルアルデヒド (2.40 g, 33.3 mmol) の酢酸溶液 (30 ml) に、室温にて臭素 (1.71 ml, 33.3 mmol) を滴下した。室温にて2時間攪拌後、この反応溶液にチオウレア (2.78 g, 36.6 mmol) を加えてさらに2時間還流した。反応後、沈殿物をろ過し、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解した後、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、2-アミノ-5-エチルチアゾールを含む液状物質を3.15 g得た。さらに、
- 15 参考例1の方法に準じて、上記の工程で得られた残渣とトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 225.2, 3.35分

参考例8

- 20 N-[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの合成

- 参考例2の方法に準じて、N-(5-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドと1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.05–8.13 (m, 1H), 7.85–7.95 (m, 2H), 7.45–7.58 (m, 4H), 6.61 (br, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.53–2.62 (m, 2H), 1.17 (d, 1H, $J=7.5$ Hz). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 365.3, 4.75分
- 25

参考例9

- 30 5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンの合成

40

参考例3の方法に準じて、N-[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.05-8.10 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H),
 5 7.37-7.60 (m, 4H), 5.88 (br, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.29 (dq, 2H, $J=1.1, 7.3\text{ Hz}$), 1.19 (d, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 269.2, 3.05分

実施例5

(a) メチル 2-({[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの合成
 10

実施例1(a)の方法に準じて、5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンと2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.11-8.18 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 3H), 7.27-7.60 (m, 7H), 6.26 (br, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.39-2.48 (m, 2H), 1.10 (d, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 467.3, 4.37分
 15

(b) 2-({[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)安息香酸の合成
 20

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 453.0, 4.04分
 25

実施例6

(a) tert-ブチル 2-({[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)ベンゾアートの合成

実施例2(a)の方法に準じて、5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンと2-(tert-ブトキシカルボニル)
 30

41

安息香酸との縮合反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.05–8.09 (m, 1H), 7.94–7.99 (m, 1H), 7.86–7.94 (m, 2H), 7.60–7.67 (m, 1H), 7.30–7.55 (m, 6H), 6.46 (br s, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.73 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 473.1, 4.98分

(b) 2-({[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)安息香酸の合成

実施例2(b)の方法に準じて、tert-ブチル 2-({[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)ベンゾアートの tert-ブチル基を除去し、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.18 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.03 (br, 1H), 7.80–7.95 (m, 4H), 7.40–7.67 (m, 7H), 6.56 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 2.58 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.75 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$).

参考例10

2,2,2-トリフルオロ-N-[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アセトアミドの合成

参考例7および8の方法に準じて表題化合物を合成した。即ち、参考例7の方法に準じて、イソバレルアルデヒドと臭素およびチオウレアとの反応を行ない、4-イソプロピル-2-トリフルオロアセチルアミノチアゾールを合成した。さらに参考例8の方法に準じて、上記化合物と1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.11–8.18 (m, 1H), 7.85–7.95 (m, 2H), 7.45–7.58 (m, 4H), 6.61 (br, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.85–2.95 (m, 1H), 1.19 (d, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 379.0, 4.91分

参考例11.

5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミンの合成

42

参考例3の方法に準じて、2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アセトアミドの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 283.2, 1.66分

5 実施例7

(a) メチル 2-({[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの合成

実施例1(a)の方法に準じて、5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンと2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.11-8.16 (m, 1H), 7.84-7.93 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 7H), 6.26 (d, 1H, $J=1.1\text{ Hz}$), 5.51 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H), 1.12 (d, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$).

(b) 2-({[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)安息香酸の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.17-8.22 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.81-7.90 (m, 3H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.35-7.55 (m, 4H), 6.24 (d, 1H, $J=1.1\text{ Hz}$), 5.46 (s, 2H), 2.69-2.80 (m, 1H), 1.09 (d, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$). LC/MS (M+1, 保持時間): 467.3, 4.17分

参考例12

2-(4-ヒドロキシブチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの合成

4-アミノ-1-ブタノール (2.00 g, 22.4 mmol) のトルエン (1

43

00 ml) 溶液に無水フタル酸 (3.30 g, 22.4 mmol) を加え、3時間還流した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を2M塩酸水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/6で溶出) で精製することにより、表題化合物 (2.00 g, 40.7%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.80–7.88 (m, 2H), 7.69–7.76 (m, 2H), 3.66–3.78 (m, 4H), 1.57–1.84 (m, 4H). LC/MS ($\text{M}+1$, 保持時間) : 220.2, 2.59分

10 参考例13

4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブタナールの合成

塩化オキサリル (1.59 ml, 18.2 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) に、 -78°C にてジメチルスルホキシド (2.59 ml, 36.5 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を滴下し、続いて、2-(4-ヒドロキシブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (2.00 g, 9.12 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を滴下した。20分間攪拌後、トリエチルアミン (5.1 ml, 36.5 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を加え、反応温度を 0°C まで上昇させ、さらに30分間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (1.94 g, 97.9%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.78 (br s, 1H) 7.80–7.89 (m, 2H), 7.70–7.76 (m, 2H), 3.75 (t, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.55 (t, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.02 (tt, 2H, $J=6.8, 6.8\text{ Hz}$).

参考例14

2-ブロモ-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブタナールの合成

4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブタナール (873 mg, 4.02 mmol) のアセトニトリル溶液 (5 ml)

44

に、5, 5-ジブロモバルビツール酸 (689 mg, 2.41 mmol) を加えた後、2時間還流した。反応後、これに水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出) で精製することにより、表題化合物 (1.16 g, 97.%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.48 (s, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.70-7.77 (m, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H).

10 参考例 15

2-[2-(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの合成

2-ブロモ-4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プタナール (2.00 g, 6.75 mmol) の酢酸溶液 (30 ml) に、チオウレア (617 mg, 8.10 mmol) を加えた後、1時間還流した。反応後、溶媒を減圧留去し、これにクロロホルムと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、さらにクロロホルムにて抽出作業を行った。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (黄色固体、1.38 g, 74.7%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.80-8.00 (m, 2H), 7.26-7.76 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.93 (br, 2H), 3.89 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.06 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 274.3, 2.53分

参考例 16

25 tert-ブチル [2-(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] カルバメートの合成

2-[2-(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (748 mg, 2.74 mmol) のエタノール (35 ml) とメタノール (5 ml) の混合溶液に、ヒドラジン-水和物 (30 0.34 ml, 6.84 mmol) を加え、120℃にて2時間攪拌した。続いて

45

ヒドラジーン水和物 (0.15 ml, 3.03 mmol) を加え、さらに 120℃ にて 2 時間攪拌すると白色の沈殿が生成した。反応後、0℃まで冷却し、沈殿物を濾取し、濾過液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml)、テトラヒドロフラン溶液 (10 ml) と水 (5 ml) の混合溶媒に溶解し、これに室温にて炭酸ジ-tert-ブチル (89.5 mg, 0.41 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を滴下し、60℃にて 2 時間攪拌した。反応後、テトラヒドロフランを減圧留去し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1 で溶出) で精製することにより、表題化合物 (613 mg, 二工程 92.1%) を得た。; ¹H-NMR (CDCl₃) 6.76 (s, 1H), 5.02 (br, 2H), 4.81 (br, 1H), 3.30 (dd, 1H, J=6.5, 6.5 Hz), 2.82 (t, 1H, J=6.5 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 244.3, 2.78 分

15 参考例 17

tert-ブチル (2- {2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-イル} エチル) カルバメートの合成

参考例 1 の方法に準じて、tert-ブチル [2- (2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] カルバメートとトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 13.84 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (t, 1H, J=6.3 Hz), 3.14 (dd, 2H, J=6.3, 6.3 Hz), 2.79 (t, 2H, J=6.3 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 340.1, 3.12 分

参考例 18

tert-ブチル (2- { (2Z) -3- (1-ナフチルメチル) -2- [(トリフルオロアセチル) イミノ] -2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} エチル) カルバメートの合成

参考例 2 の方法に準じて、tert-ブチル (2- {2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-イル} エチル) カルバメートと 1- (クロロメチル) -ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H

46

—NMR (CDCl₃) 8.05–8.10 (m, 1H), 7.83–7.95 (m, 2H), 7.50–7.58 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.64 (br, 1H), 3.25 (dd, 2H, J=6.5, 6.5 Hz), 2.74 (t, 2H, J=6.5 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 480.

5 1, 4.30分

参考例19

tert-ブチル {2-[2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル] エチル} カルバメートの合成

参考例3の方法に準じて、tert-ブチル (2-{(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-2-[(トリフルオロアセチル) イミノ]-2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} エチル) カルバメートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 384.1, 3.64分

実施例8

15 (a) メチル 2-({ [(2Z)-5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} -3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの合成

実施例1 (a) の方法に準じて、tert-ブチル {2-[2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル] エチル} カルバメートと2-(クロロスルホニル) 安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.84–8.01 (m, 4H), 7.38–7.73 (m, 5H), 7.22–7.34 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (t, 1H, J=6.4 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.01–3.10 (m, 2H), 2.64 (t, 2H, J=6.4 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 582.1, 4.85分

(b) 2-({ [(2Z)-5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} -3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ} スルホニル) 安息香酸の合成

実施例1 (b) の方法に準じて、メチル 2-({ [(2Z)-5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} -3-(1-ナフチルメチル)

47

ー1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.80-8.05 (m, 4H), 7.25-7.62 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (br, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.04 (br, 2H), 2.61 (br, 2H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 467.3, 4.

17分

(c) メチル 2- ({ [(2Z) -5- (2-アミノエチル) -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアート トリフルオロ酢酸塩の合成

10 メチル 2- ({ [(2Z) -5- {2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアート (295mg, 0.508mmol) のジクロロメタン (8ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (298mg, 定量的) を得た。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 482.1, 3.23分

(d) メチル 2- ({ [(2Z) -5- {2- [(エトキシカルボニル) アミノ] エチル} -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの合成

20 メチル 2- ({ [(2Z) -5- (2-アミノエチル) -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアート トリフルオロ酢酸塩 (148mg, 0.243mmol) のジクロロメタン溶液 (4ml) に、0℃にてクロロギ酸エチル (0.028ml, 0.291mmol)、トリエチルアミン (0.101ml, 0.729mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応後、0℃まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を2M塩酸水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/5で溶出) で精製することにより、表題化合物 (58.9mg, 43.8%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.10-8.15 (

25

30

m, 1H), 7.80–7.88 (m, 3H), 7.24–7.62 (m, 7H), 6.37 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.90 (br, 1H), 4.01 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.24 (q, 2H, J=6.6 Hz), 2.61 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.17 (t, 3H, J=7.2 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 554.1, 3.58 分

(e) 2-({[(2Z)-5-{2-[(エトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)安息香酸の合成

10 実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-{2-[(エトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 540.1, 3.85分

15 (f) メチル 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-5-{2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]エチル}-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの合成

実施例2(a)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-(2-アミノエチル)-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアート トリフルオロ酢酸塩とテトラヒドロ
20 ピラン-4-イルカルボン酸との縮合反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 594.4, 3.80分

(g) 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-5-{2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]エチル}-1,3-チア
25 ゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)安息香酸の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-5-{2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]エチル}-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スル
30 ホニル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 13.20 (br s, 1H), 7.84–8.03 (m

, 4H), 7.25-7.68 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 6H), 2.65 (br, 2H), 2.19 (br, 1H), 1.35-1.50 (m, 4H). LC/MS (M+1, 保持時間): 580.1, 3.06分

- 5 (h) メチル 2-({[(2Z)-5-[2-(isonicotinylamino)ethyl]-3-(1-naphthylmethyl)-1,3-bisazool-2(3H)-iridene]amino} sulfonyl) benzoate の合成

実施例2(a)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-(2-aminoethyl)-3-(1-naphthylmethyl)-1,3-bisazool-2(3H)-iridene]amino} sulfonyl) benzoate トリフルオロ酢酸塩と4-ピコリン酸との縮合反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 587.2, 3.43分

- 15 (i) 2-({[(2Z)-5-[2-(isonicotinylamino)ethyl]-3-(1-naphthylmethyl)-1,3-bisazool-2(3H)-iridene]amino} sulfonyl) isosalicylic acid の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-[2-(isonicotinylamino)ethyl]-3-(1-naphthylmethyl)-1,3-bisazool-2(3H)-iridene]amino} sulfonyl) benzoate の加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 573.1, 3.22分

参考例20

2-[2-(1,3-dioxolane-2-yl)ethyl]-1H-indole-1,3-dione の合成

2-(2-bromomethyl)-1,3-dioxolane (90%, 2.00g, 11.1mmol) とフタルイミドカリウム塩 (2.05g, 11.1mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を100℃にて1.5時間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた固体をヘキサン-ジエチルエーテル混合溶液にて洗浄することにより、表題化合物 (2.06g, 75.7%) を得た。; ¹

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.80–7.85 (m, 2H), 7.67–7.75 (m, 2H), 4.96 (t, 2H, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.78–4.00 (m, 6H), 2.08 (dt, 2H, $J=4.4, 6.9\text{ Hz}$).

参考例 21

- 5 3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プロパナールの合成

2- [2- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) エチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (728 mg, 2.94 mmol) をテトラヒドロフラン (12 ml) と酢酸 (4 ml) の混合溶媒に溶解させ、これに室温にて 2M 塩酸水 (5 ml) を加えた後、50℃にて 2 時間攪拌した。反応後、これを酢酸エチルにて抽出し、この有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をヘキサングエチルエーテル混合溶媒にて洗浄することにより、表題化合物 (546 mg, 91.4%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 9.65 (br, 1H), 7.80–7.88 (m, 4H), 3.84 (t, 2H, $J=4.4\text{ Hz}$), 2.79 (dt, 2H, $J=1.5, 6.9\text{ Hz}$).

参考例 22

2- [(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 20 3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プロパナール (866 mg, 4.36 mmol) の酢酸溶液 (30 ml) に、室温にて臭素 (0.22 ml, 4.29 mmol) を滴下した。室温にて 2 時間攪拌後、反応溶液が褐色から無色に変化した。この反応溶液にチオウレア (373 mg, 4.90 mmol) を加えて 2 時間還流した。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール-ジエチルエーテルにて洗浄することにより、乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (616 mg, 55.8%) を得た。; LC/MS ($M+1$, 保持時間) : 260.0, 3.76 分

参考例 23

- 30 tert-ブチル [(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] カルバメートの合成

51

参考例16の方法に準じて、2-[(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンのフタロイル保護基を除去し、得られたアミンをtert-ブチルカルボニル基にて保護し、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 6.89 (brs, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=5.5\text{ Hz}$), 1.46 (s, 9H).

参考例24

tert-ブチル ({ 2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]-1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) カルバメートの合成

- 10 参考例1の方法に準じて、tert-ブチル [(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]カルバメートとトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 326.1, 3.17分

参考例25

- 15 tert-ブチル ({ (2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-2-[(トリフルオロアセチル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) カルバメートの合成

- 参考例2の方法に準じて、tert-ブチル ({ 2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]-1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) カルバメートと1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.06 (br, 1H), 7.80-7.96 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.87 (br, 1H), 4.18 (br, 2H), 1.39 (s, 9H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 466.1, 4.72分

- 25 参考例26

tert-ブチル { [2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル } カルバメートの合成

- 参考例3の方法に準じて、tert-ブチル ({ (2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-2-[(トリフルオロアセチル)イミノ]-2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) カルバメートの加水分解反応を行ない、表題
- 30

52

化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間) : 370.1, 3.19分
 実施例9

(a) メチル 2- ({ [(2Z) -5- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

実施例1 (a) の方法に準じて、tert-ブチル { [2-イミノ-3- (1-ナフチルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル } カルバメートと2- (クロロスルホニル) 安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.14-8.17 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 3H), 7.37-7.63 (m, 6H), 7.23-7.30 (m, 1H), 6.46 (brs, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.82 (brs, 1H), 4.04 (br, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

(b) 2- ({ [(2Z) -5- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸の合成

実施例1 (b) の方法に準じて、メチル 2- ({ [(2Z) -5- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 13.25 (brs, 1H), 7.78-8.02 (m, 4H), 7.25-7.70 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.97 (br, 2H), 1.34 (s, 9H). LC/MS (M+1, 保持時間) : 554.1, 4.08分

(c) メチル 2- ({ [(2Z) -5- (アミノメチル) -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

メチル 2- ({ [(2Z) -5- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアート (86.0mg, 0.151mmo

53

1) のジクロロメタン (3 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムに溶解した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (72.0 mg, 82.0%) を得た。; LC/MS (M+1, 保持時間) : 468.1, 0.76分

(d) メチル 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-5-{[(ピリジン-4-イルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの合成

10 メチル 2-({[(2Z)-5-(アミノメチル)-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアート (86.0 mg, 0.151 mmol) と 4-ホルミルピリジン (18.0 mg, 0.168 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (4 ml) 溶液を室温にて 1 時間攪拌後、この溶液中に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5

15 1.2 mg, 0.230 mmol)、酢酸 (0.02 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出) で精製し、溶媒を減圧留去して得られた残渣 (

20 56.4 mg) をジクロロメタンに溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (0.06 ml, 0.425 mmol)、トリエチルアミン (0.10 ml, 0.720 mmol) と触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応後、0℃まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、

25 無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/5 で溶出) で精製することにより、表題化合物 (35.8 mg, 36.2%) を得た。; LC/MS (M+1, 保持時間) : 655.2, 2.98分

(e) 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-5-{[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン

30

〕アミノ}スルホニル)安息香酸の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-5-{[(ピリジン-4-イルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.43 (d, 2H, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.85-8.00 (m, 4H), 7.25-7.70 (m, 7H), 7.20 (d, 2H, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.07 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.50-3.66 (m, 4H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 545.1, 2.45分

10 参考例27

tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

4-ピペリジンエタノール (5.30 g, 41.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) に、室温にて炭酸ジ-tert-ブチル (8.95 g, 41.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を滴下し、終夜攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去してから酢酸エチルに溶解させ、これを1M塩酸水、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=98/2で溶出) で精製することにより、表題化合物 (9.67 g, 定量的) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4.18 (br, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 2.69 (br, 2H), 1.68 (br, 2H), 1.45-1.57 (m, 2H).

参考例28

tert-ブチル 4-(2-オキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

参考例13の方法に準じて、tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシラートの酸化を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.78 (t, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 4.09 (br, 2H), 2.74 (br, 2H), 2.39 (dd, 2H, $J=6.8, 1.7\text{ Hz}$), 1.98-2.13 (m, 1H), 1.68 (br, 2H), 1.10-1.

27 (m, 2H) .

参考例29

tert-ブチル 4-(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

- 5 参考例14および15の方法に準じて表題化合物を合成した。即ち、参考例14の方法に準じて、tert-ブチル 4-(2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレートと5, 5-ジブロモバルビツール酸との反応を行ない、続いて参考例15の方法に準じて、得られた α -ブロムアルデヒド体とチオウレアとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 6.75 (s, 1H), 5.05 (br, 2H), 4.14 (br, 2H), 2.72-2.88 (m, 3H), 1.90 (br, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H) .
- 10

参考例30

tert-ブチル 4-{2-[(トリフルオロアセチル) アミノ]-1, 3-チアゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

- 15 参考例1の方法に準じて、tert-ブチル 4-(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートとトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.05 (s, 1H), 4.23 (br, 2H), 2.71-3.00 (m, 3H), 2.00 (br, 2H), 1.54-1.71 (m, 2H) . LC/MS ($M+1$, 保持時間) : 380.1, 3.67分
- 20

参考例31

tert-ブチル 4-{(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-2-[(トリフルオロアセチル) イミノ]-2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

- 25 参考例2の方法に準じて、tert-ブチル 4-{2-[(トリフルオロアセチル) アミノ]-1, 3-チアゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシレートと1-(クロロメチル) -ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.05-8.12 (m, 1H), 7.80-7.95 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.13 (br, 2H), 2.69 (br, 3H), 1.
- 30

56

80 (br, 2H), 1.36–1.52 (m, 2H). LC/MS (M+1, 保持時間) : 520.2, 5.43分

参考例32

tert-ブチル 4-[2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2,3-ジ
5 ヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートの合
成

参考例3の方法に準じて、tert-ブチル 4-{(2Z)-3-(1-ナフ
チルメチル)-2-[(トリフルオロアセチル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,
3-チアゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシラートの加水分解反応
10 を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.03 (d,
1H, J=7.3Hz), 7.83–7.90 (m, 2H), 7.31–7.60
(m, 4H), 5.90 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.08 (br, 2
H), 2.66 (br, 2H), 2.39 (br, 1H), 1.68 (br, 2H
) , 1.20–1.46 (m, 2H). LC/MS (M+1, 保持時間) : 424
15 .1, 3.03分

実施例10

(a) tert-ブチル 4-[(2Z)-2-({[2-(メトキシカルボニル)
フェニル]スルホニル}イミノ)-3-(1-ナフチルメチル)-2,3-ジヒ
ドロ-1,3-チアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

20 実施例1(a)の方法に準じて、tert-ブチル 4-[2-イミノ-3-(
1-ナフチルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]ピペ
リジン-1-カルボキシラートと2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルとの反
応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.14 (d
, 1H, J=7.0Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.26–
25 7.61 (m, 8H), 6.27 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.08 (br,
2H), 3.89 (s, 3H), 2.49–2.80 (m, 3H), 1.7
0–1.76 (m, 2H), 1.30–1.48 (m, 2H). LC/MS (M+
1, 保持時間) : 622.4, 4.19分

(b) 2-({[(2Z)-5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリ
30 ジン-4-イル]-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H

57

)-イリデン] アミノ} スルホニル) 安息香酸の合成

実施例1 (b) の方法に準じて、tert-ブチル 4-[(2Z)-2-({
[2-(メトキシカルボニル) フェニル] スルホニル} イミノ)-3-(1-ナフ
チルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル] ピペリジニ-
5-1-カルボキシラートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-
NMR (CDCl₃) 8.16-8.21 (m, 1H), 7.80-8.00 (m, 4H), 7.63-7.67 (m, 2H), 4.09 (br, 2H), 2.45-2.74 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.20-1.41 (m, 2H). LC/MS (M+1, 保持時間): 608.1, 3.87分

10 (c) 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-5-ピペリジニ-4-イル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ} スルホニル) 安息香酸 塩酸塩の合成

2-({[(2Z)-5-[1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジニ-4-イル]-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ} スルホニル) 安息香酸 (28.0mg, 0.0461mmol)
15) の酢酸 (3ml) 溶液に4M塩酸/1,4-ジオキサン (0.50ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (28.8mg, 定量的) を得た。; LC/MS (M+1, 保持時間): 508.1, 2.87分

20 参考例33

tert-ブチル (2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル) カルバメートの合成

文献既知 (J. Med. Chem., 30, 494. (1987)) の4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン (203mg, 1.20mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、室温にて炭酸ジ-tert-ブチル (262mg, 1.20mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) を滴下し、50℃にて1時間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノ
30

58

ール＝20/1で溶出)で精製することにより、表題化合物(9.67g, 定量的)を得た。; LC/MS (M+1, 保持時間): 270.3, 2.96分

参考例34

tert-ブチル {2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]-4, 5, 6, 7-
5 テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル} カルバメートの合成

参考例1の方法に準じて、tert-ブチル (2-アミノ-4, 5, 6, 7-
テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) カルバメートとトリフルオ
ロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1,
保持時間): 366.1, 3.53分

10 参考例35

tert-ブチル {(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-2-[(トリフル
オロアセチル)イミノ]-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 3-ベン
ゾチアゾール-6-イル} カルバメートの合成

参考例2の方法に準じて、tert-ブチル {2-[(トリフルオロアセチル
15)アミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イ
ル} カルバメートと1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化
合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 506.2, 4.27分

参考例36

tert-ブチル {[2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2, 3, 4,
20 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル] カルバメート
の合成

参考例3の方法に準じて、tert-ブチル {(2Z)-3-(1-ナフチル
メチル)-2-[(トリフルオロアセチル)イミノ]-2, 3, 4, 5, 6, 7-
ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル} カルバメートの加水分解反
25 応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 410.
1, 3.65分

実施例11

(a) メチル 2-({[(2Z)-6-[(tert-ブトキシカルボニル)ア
ミノ]-3-(1-ナフチルメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-
30 ベンゾチアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ} スルホニル) ベンゾアートの

合成

実施例1 (a) の方法に準じて、tert-ブチル { [2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル] カルバメートと2-(クロロスルホニル) 安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間) : 608.2, 4.84分

(b) 2-({ [(2Z) -6- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-(1-ナフチルメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸の合成

10 実施例1 (b) の方法に準じて、メチル 2-({ [(2Z) -6- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-(1-ナフチルメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 13.23 (brs, 1H), 8.09 (br, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.87 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.75 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.37-7.62 (m, 6H), 7.05 (br, 1H), 6.73 (br, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.65 (br, 1H), 2.77 (br, 1H), 2.34 (br, 3H), 1.75 (br, 1H), 1.58 (br, 1H). LC/MS (M+1, 保持時間) : 594.2, 4.59分

20 参考例37

(a) tert-ブチル 2-[(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) カルボニル] ベンゾアートの合成

実施例2 (a) の方法に準じて、2-アミノチアゾールと2-(tert-ブトキシカルボニル) 安息香酸との縮合反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間) : 305.4, 3.76分

実施例12

tert-ブチル 2-({ [(2Z) -3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } カルボニル) ベンゾアートの合成

参考例2の方法に準じて、tert-ブチル 2-[(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) カルボニル] ベンゾアートと1-(クロロメチル) -ナフタレンと

60

の反応を行ない、表題化合物を合成した。；LC/MS (M+1, 保持時間) : 445.4, 4.73分

実施例13

2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)安息香酸の合成

実施例2(b)の方法に準じて、tert-ブチル 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}カルボニル)ベンゾエートのtert-ブチル基を除去し、表題化合物を合成した。；¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.15-8.25 (m, 1H), 7.80-8.02 (m, 3H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.07-7.10 (m, 1H), 5.94 (s, 2H). LC/MS (M+1, 保持時間) : 389.4, 4.00分

15 試験例

キマーゼ阻害作用 (イン・ビトロ試験)

[試験方法]

ヒト皮膚由来キマーゼ (Elastin Products Co.) 50ng, 蛍光合成基質0.1mMスクシニル-アラニル-プロリル-フェニルアラニン-メチルクマリルアミド (ペプチド研究所) およびジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被験物質を緩衝液A (50mM トリス-塩酸 (pH=8.0), 2M NaCl) 100μlに添加し、37℃で2時間インキュベートした。その後蛍光プレートリーダー (フルオロスキャン (大日本製薬)) を用いて、励起355nm, 測定460nm で蛍光強度を測定した。被験物質非添加時の蛍光強度を100%とし、回帰直線から算出した蛍光強度が50%となる濃度をIC₅₀値とした。

25 [試験結果]

実施例番号1の化合物のキマーゼ阻害作用 IC₅₀ は、2.1 nMであった。

産業上の利用可能性

本発明化合物はキマーゼ阻害作用を有し、本作用に基づき、病態が改善されと考えられる疾患、例えば、肥満細胞の活性化やアンジオテンシンII、エンドセリ

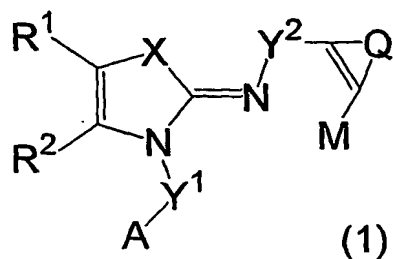
61

- ンなどが介在する高血圧症、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性腎症、腎炎、動脈硬化症、高アルドステロン症、強皮症、糸球体硬化症、腎不全、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症および老人性痴呆を含めた知覚機能障害、不安および緊張
- 5 症状、不快精神状態、緑内障、高眼圧症、PTCA後再狭窄、喘息、鼻炎、COPD、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの治療薬として有用である。

62

請求の範囲

1. 式(1) :



(1)

[式中、Xは硫黄原子または酸素原子を表す。

- 5 R¹ および R² は、それぞれ独立して式：-Y³-Z で表される基を表すか、一緒になって置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R^{1 1})-、または-C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる）を表す。
- 10 Y³ は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R^{1 1})-、または-C(=O)-で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる）を表す。
- 15 Y¹ および Y² はそれぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R^{1 1})-、または-C(=O)-で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる。但し、式(1)の窒素原子に直接結合する末端は式：-N(R^{1 1})-で表される基ではない）を表す。
- 20 但し、Y¹、Y²、および Y³ 中にシクロアルカン環が存在する場合には当該シクロアルカン環内の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R^{1 1})-、または-C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよく、
- 25 また Y¹、Y²、および Y³ 中にアルキレン基が存在する場合、および R¹ および R² が一緒になってアルキレン基を表す場合の当該アルキレン基の隣り合うい

63

れか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。

Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表すか、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^{2\ 1}$ 、 $-N(R^{2\ 2})R^{2\ 3}$ 、 $-C(=O)OR^{2\ 1}$ 、 $-S(O)_nR^{2\ 4}$ 、 $-C(=O)R^{2\ 5}$ 、 $-C(=O)N(R^{2\ 2})R^{2\ 3}$ 、 $-N(R^{2\ 6})C(=O)R^{2\ 5}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2\ 2})R^{2\ 3}$ 、 $-N(R^{2\ 6})S(O)_nR^{2\ 4}$ 、または $-N(R^{2\ 6})C(=O)OR^{2\ 1}$ で表される基を表す。

Mは式： $-C(=O)OR^{3\ 1}$ 、 $-S(O)_nOR^{3\ 1}$ 、 $-C(=O)N(R^{3\ 2})R^{3\ 3}$ 、 $-S(O)_nN(R^{3\ 2})R^{3\ 3}$ 、 $-N(R^{3\ 4})S(O)_nR^{3\ 5}$ で表される基、テトラゾール-5-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基、イミダゾール-2-イル基、またはイミダゾール-4-イル基を表す。

Qは、それが結合する式： $-C=C-$ で表される基と一緒にあって、ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環（これらの環は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

Aは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

$R^{1\ 1}$ 、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ 、 $R^{3\ 4}$ 、および $R^{3\ 5}$ は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すが、 $R^{2\ 2}$ と $R^{2\ 3}$ 、および $R^{3\ 2}$ と $R^{3\ 3}$ は、互いに結合してこれらが結合する窒素原子と一緒にあって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は無置換であるかもしくは

64

は置換基を有していてもよい)を表すこともできる。但し、 $R^{2,4}$ および $R^{3,5}$ は、それと結合する硫黄原子上の酸素原子数 n が 1 または 2 の場合、水素原子ではない。

n は、複数ある場合にはそれぞれ独立して 0、1、または 2 を表す。]

5 5 で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

2. X が硫黄原子である、請求項 1 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

10 3. Y^2 が式： $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ で表される基である、請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

15 4. Q が、それが結合する式： $-C=C-$ で表される基と一緒にあって、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい o -フェニレンを表す、請求項 1、2、または 3 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

5. M が式： $-C(=O)OR^{3,1}$ で表される基である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

20 6. Y^1 が置換もしくは無置換の C_{1-6} アルキレン基である、請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

7. R^2 が水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、または無置換の C_{1-6} アルキル基である、請求項 1～6 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

25 8. A が 1-ナフチル基、または 2-ナフチル基である、請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

30 9. R^1 および R^2 のいずれか一方または両方に於いて、 Z が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基であつ

て、これらの基が式： $-Y^4-Z'$ で表される基で置換されている、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

ここで Y^4 は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{1,1})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環または置換もしくは無置換のシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{1,1})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる）を表し、

Z' は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、およびアルキレンジオキシ基から選ばれる基で1または複数、同一または異なって置換されていてもよい）を表し、

$R^{1,1}$ および n は、複数ある場合にはそれぞれ独立して、前記と同じ意味を表す。

10. Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 が、それぞれ独立して置換もしくは無置換の式： $-(CH_2)_p-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_n-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{1,1})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)N(R^{1,1})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{1,1})C(=O)-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-SO_2N(R^{1,1})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{1,1})SO_2-(CH_2)_q-$ 、または $-(CH_2)_p-R^{1,2}-(CH_2)_q-$ で表される基であり、

ここで p および q は $p+q$ が0～6となる整数を表し、 p が2以上である場合には

—(CH₂)_p—は隣接する炭素原子間で2重結合または3重結合を形成していてもよく、qが2以上である場合には—(CH₂)_q—は隣接する炭素原子間で2重結合または3重結合を形成していてもよく、

R^{1 2}は置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環を表す、

請求項1～9のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

11. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

10 12. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するキマーゼ阻害剤。

13. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する高血圧症、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性腎症、
15 腎炎、動脈硬化症、高アルドステロン症、強皮症、糸球体硬化症、腎不全、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、知覚機能障害、不安、緊張症状、不快精神状態、緑内障、高眼圧症、PTCA後再狭窄、喘息、鼻炎、COPDまたはアレルギー性疾患の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009249

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D277/46, 277/40, 417/12, 417/04, A61K31/426, 31/454, A61P9/10, 9/12, 11/02, 11/06, 13/12, 25/02, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 27/02, 27/06, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/46, 277/40, 417/12, 417/04, A61K31/426, 31/454, A61P9/10, 9/12, 11/02, 11/06, 13/12, 25/02, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 27/02, 27/06, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/02542 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 10 January, 2002 (10.01.02), Page 120, example 362; page 141, example 431 & EP 1300401 A1	1-13
A	JP 2001-206891 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 31 July, 2001 (31.07.01), Claim 1 (Family: none)	1-13
A	JP 2001-2665 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 January, 2001 (09.01.01), Claim 1 (Family: none)	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 September, 2004 (07.09.04)

Date of mailing of the international search report
28 September, 2004 (28.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009249

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-2664 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 09 January, 2001 (09.01.01), Claim 1 (Family: none)	1-13
P,A	JP 2003-192591 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 09 July, 2003 (09.07.03), Claim 18 (Family: none)	1-13
P,A	JP 2003-292485 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 October, 2003 (15.10.03), Par. Nos. [0064], No. 403; Par. No. [0067], No. 103; Par. No. [0069], S-63; Par. No. [0072], S-67; Par. No. [0074], Nos. 295 to 423 (Family: none)	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009249

<With respect to subject matter for search>

The prodrugs of claims 1-13 involve any compound having the desired property of in vivo regenerating a compound of the formula (1). However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to compounds represented by the formula (1). The prodrugs are hence not supported in the meaning of Article 6 of the PCT.

Therefore, a search was made with respect to the range which is supported by and disclosed in the description, i.e., compounds represented by the formula (1).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D277/46, 277/40, 417/12, 417/04, A61K31/426, 31/454, A61P9/10, 9/12, 11/02, 11/06, 13/12, 25/02, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 27/02, 27/06, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D277/46, 277/40, 417/12, 417/04, A61K31/426, 31/454, A61P9/10, 9/12, 11/02, 11/06, 13/12, 25/02, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 27/02, 27/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/02542 A1 (住友製薬株式会社) 2002. 01. 10, 120頁実施例362, 141頁実施例431 & E P 1300401 A1	1-13
A	JP 2001-206891 A (株式会社大塚製薬工場) 2001. 07. 31, 請求項1 (ファミリーなし)	1-13
A	JP 2001-2665 A (大正製薬株式会社) 2001. 01. 09, 請求項1 (ファミリーなし)	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
07. 09. 2004

国際調査報告の発送日
28. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
田名部 拓也

4 P 9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-2664 A (大塚製薬工場株式会社) 200 1. 01. 09, 請求項1 (ファミリーなし)	1-13
PA	JP 2003-192591 A (住友製薬株式会社) 200 3. 07. 09, 請求項18 (ファミリーなし)	1-13
PA	JP 2003-292485 A (山之内製薬株式会社) 200 3. 10. 15, 【0064】No. 403, 【0067】No. 103, 【0069】S-63, 【0072】S-67, 【007 4】No. 295-423 (ファミリーなし)	1-13

<調査の対象について>

請求の範囲1-13のプロドラッグは、生体内で式(1)の化合物を再生するという所望の特性を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、式(1)で表される化合物のみであり、PCT第6条の意味での裏付けを欠いている。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている範囲、すなわち、式(1)で表される化合物について行った。